

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**MARILISSE DE JESUS PARANHOS COSTA**

**PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA EM ALIMENTOS E  
SEUS EFEITOS NA SAÚDE**

**Santo Antônio de Jesus  
2014**

**MARILISSE DE JESUS PARANHOS COSTA**

**PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA EM ALIMENTOS E  
SEUS EFEITOS NA SAÚDE**

Trabalho de Conclusão de Curso, no formato de artigo de revisão, apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Orientador: Givanildo Bezerra de Oliveira

**Santo Antônio de Jesus  
2014**

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

**MARILISSE DE JESUS PARANHOS COSTA**

### **Produtos finais de glicação avançada em alimentos e seus efeitos na saúde**

Trabalho de Conclusão de Curso, no formato de artigo de revisão, apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

Banca examinadora

---

Prof. Dr. Givanildo Bezerra de Oliveira  
Professor da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Bacharel em Ciências Biomédicas, Mestre em Bioquímica e Doutor em Química pela  
Universidade Federal de Pernambuco.

---

Profa. Dra. Cláudia Valle Cabral Dias dos Santos  
Professora da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Bacharel em Medicina Veterinária, Mestre e Doutora em Imunologia pela Universidade  
Federal da Bahia.

---

Profa. MSc. Vanessa Barbosa Fascina  
Professora da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Bacharel em Nutrição pela Universidade Estadual do Centro-Oeste, Paraná;  
Mestra em Alimentos e Nutrição pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

## RESUMO

Os produtos finais de glicação avançada são compostos complexos e heterogêneos que podem ser formados tanto endógena quanto exógenamente. As três principais vias envolvidas na formação destes compostos são a reação de Maillard, a via do poliol e a peroxidação lipídica. Os AGEs podem ser detectados por diversos métodos, porém os mais empregados são o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) acoplada a espectrômetro de massa (MS). Em um estudo publicado pela Associação Americana de Dietética os níveis de carboximetilisina, um AGE, foram quantificados em diversos alimentos com vistas à construção de um guia que pudesse promover uma redução daqueles compostos na dieta. A partir desse banco de dados pode-se observar que alimentos com grandes quantidades de proteínas e gorduras como carne bovina e queijos são geralmente ricos em AGEs, enquanto alimentos ricos em carboidratos como vegetais e frutas apresentam menor teor. As informações desse banco de dados também demonstram que o método de preparo dos alimentos influencia na quantidade de AGEs produzida. Assim, o cozimento por curtos períodos, com calor úmido, a baixas temperaturas e utilizando-se ingredientes ácidos como o limão e o vinagre, levam a uma redução do conteúdo de AGEs dos alimentos. Embora já se soubesse da presença de AGEs na dieta, sua contribuição para o conjunto total destes compostos era ignorada. Contudo, estudos têm demonstrado que AGEs de baixo peso molecular são absorvidos e que cerca de dois terços são retidos no organismo, e apenas um terço é excretado na urina. Ademais, esses compostos acumulam-se no organismo com o passar da idade, fato este exacerbado em condições patológicas como diabetes, insuficiência renal, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer e artrite reumatóide. Assim, observa-se que a participação dos AGEs na fisiopatologia dessas doenças se dá através de mecanismos independentes e dependentes de receptores. Nestes processos, os AGEs podem contribuir para o aumento do estresse oxidativo e, tanto sua alta ingestão dietética quanto o metabolismo alterado da glicose, podem concorrer para sua formação e deposição em vários órgãos e sistemas; o que reflete em diversas condições patológicas como retinopatias, doença coronária, infarto, doença renal crônica e sarcopenia que, conseqüentemente, levam à redução da longevidade dos indivíduos. Assim, o presente artigo ao realizar uma revisão sobre os AGEs busca favorecer a compreensão da importância destes compostos no desenvolvimento de diversas patologias bem como das possíveis influências que intervenções dietéticas podem exercer.

**Palavras-chave:** reação de Maillard; peroxidação lipídica; via do poliol; AGEs dietéticos; AGEs.

## ABSTRACT

Advanced glycation end products are complex and heterogeneous compounds which can be formed either endogenously or exogenously. Three principal pathways are involved in the formation of these compounds: Maillard reaction, polyol pathway and lipid peroxidation. AGEs can be detected by various methods, but the most used are ELISA and high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometer. In a study published by the American Dietetic Association was quantified the amount of carboximethyllysine, an AGE, in several foods, aiming to build a guide for advise the reduction of that compounds in the diet. From this database it can be seen that foods with high amounts of protein and fats like beef and cheese possess higher AGEs, while carbohydrate foods like vegetables and fruits have a lower content. This information also show that the food preparation method influences the amount of AGEs produced. Thus, cooking for short periods, with a moist heat, low temperatures and using acidic ingredients such as lemon and vinegar lead to a reduced level of AGEs. Although it was already known dietary AGEs its contribution to the body pool of these compounds was do not knew. Meantime, studies have related that low molecular weight AGEs are absorbed and that about two thirds are retained in the body, and only one third is excreted in urine. Furthermore, these compounds accumulate in the organism with aging, a exacerbated fact in pathological conditions such as diabetes, renal failure, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and rheumatoid arthritis. Thus, it is observed that the involvement of AGEs in the pathophysiology of these diseases occurs through both independent and dependent receptors mechanisms. These processes may contribute to increased oxidative stress and both a high intake of AGEs as altered glucose metabolism can concur to the AGEs formation and deposition in various organs and systems; which reflects in several pathological conditions such as retinopathy, coronary heart disease, stroke, chronic kidney disease and sarcopenia that consequently lead to reduced longevity. Thus, this paper when conduct a broad survey about AGEs seek foster understanding of the importance of these compounds in the development of several diseases as well as possible influences to dietary-targeted interventions.

**Keywords:** Maillard reaction; lipid peroxidation; poliol pathway; dietary AGEs; AGEs.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>FORMAÇÃO DE AGEs.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>A reação de Maillard.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>A via do poliol.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>A peroxidação lipídica.....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>DETECÇÃO DE AGEs.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>AGEs DIETÉTICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E ELIMINAÇÃO DOS AGEs.....</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGES.....</b>	<b>22</b>
<b>6.1</b>	<b>Ação dos AGEs independente de receptores.....</b>	<b>22</b>
<b>6.2</b>	<b>Ação dos AGEs dependente de receptores.....</b>	<b>23</b>
<b>6.2.1</b>	<b>RAGE.....</b>	<b>24</b>
<b>7</b>	<b>PAPÉIS FISIOPATOLÓGICOS DOS AGES.....</b>	<b>27</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) constituem um grupo de moléculas complexas e heterogêneas ao qual tem sido atribuída relevante significância etiopatogênica no desenvolvimento de doenças crônicas severas, como o diabetes, doenças renais, cardiovasculares, doença de Alzheimer, dentre outras (URIBARRI et al., 2010).

Este é, portanto, um tema de grande interesse para as ciências da saúde, com um apelo especial para as ciências nutricionais, tendo em vista a relação direta que vem sendo estabelecida entre o consumo de dietas ricas nestes compostos, seu aumento no organismo e as consequentes alterações fisiopatológicas apresentadas (SHIBAO; BASTOS, 2011).

Desta forma, o presente artigo de revisão aborda a formação dos AGEs pelas três principais vias que são a reação de Maillard, a via do poliol e a peroxidação lipídica; os métodos mais empregados para detecção destes compostos; sua presença na dieta, abordando-se os métodos de preparo e sua relação com o teor de AGEs; a absorção, biodisponibilidade e eliminação destes; seus mecanismos de ação dependentes e independentes de receptores; e, por fim, os papéis fisiopatológicos dos AGEs e estudos que revelam indícios para uma possível intervenção dietética.

## 2 FORMAÇÃO DE AGEs

Os produtos finais de glicação avançada, AGEs (do inglês- *advanced glycation end products*), constituem um grupo de moléculas heterogêneas formadas por uma reação não enzimática entre açúcares redutores e proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, através de reação aminocarbonila (YAMAGISHI; UEDA; OKUDA, 2007; GOH; COOPER, 2008; NEDIC et al., 2013; FROLOV et al., 2014).

A formação de AGEs pode ocorrer tanto endógena quanto exogenamente (SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010). A primeira ocorre em todo o corpo humano, com ênfase nos tecidos cardíaco, renal, neural, vascular e a pele, onde estes apresentam efeitos danosos por seu acúmulo (BODIGA; EDA; BODIGA, 2014); já a segunda, pelo processamento de alimentos ou ainda fumaça, principalmente de cigarro (ALDINI et al., 2013). A maior diferença entre os AGEs formados endogenamente e aqueles do processamento de alimentos

é a presença nestes últimos das melanoidinas, compostos poliméricos acastanhados com alto peso molecular relevantes para a geração de cor e sabor nos alimentos (NASS; SIMM, 2009).

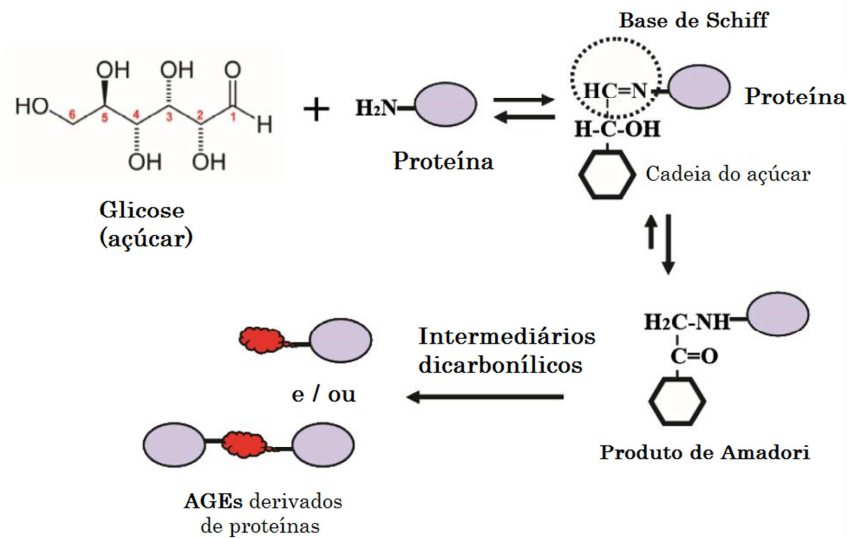
A formação dos produtos finais de glicação avançada endógenos depende de diversos fatores como a taxa de renovação proteica (*turnover*) e condições como hiperglicemia e estresse oxidativo, onde tanto proteínas intra como extracelulares podem ser glicadas (LAPOLLA; TRALDI; FEDELE, 2005; VENSKE, 2010); exogenamente a formação dos AGEs sofre influência da composição de nutrientes, do pH, da temperatura e do método de cocção dos alimentos (NUNES; BAPTISTA, 2001; YAMAGISHI; UEDA; OKUDA, 2007; LUEVANO-CONTRERAS et al., 2013; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014), ou ainda da quantidade de água e da presença de alguns metais como  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$  (LUEVANO-CONTRERAS et al., 2013).

Atualmente são definidas pelo menos três vias que podem formar AGEs: a reação de Maillard, a peroxidação lipídica e a via do polioliol (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; OTT et al., 2014). Em sistemas biológicos, o processo de formação se inicia sob condições de hiperglicemia ou de estresse oxidativo e é marcado pela conversão de adutos reversíveis, formados pela base de Schiff, que podem ser convertidos a produtos do rearranjo de Amadori ligados covalentemente (YAMAGISHI, 2011; NEDIC et al., 2013). Tendo em vista a diversidade de caminhos não surpreende o fato de que os AGEs sejam um grupo de compostos complexos e heterogêneos, cujas estruturas não são ainda totalmente conhecidas (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; OTT et al., 2014).

## 2.1 A reação de Maillard

O primeiro estudo sistemático evidenciando que, sem o auxílio de enzimas, açúcares redutores e aminoácidos iniciam uma cascata complexa de reações que levam a formação de substâncias amarelo-acastanhadas foi publicado em 1912, por Louis Camille Maillard, um bioquímico francês (SHIBAO; BASTOS, 2011). A reação foi observada por ele durante a tentativa de síntese de peptídeos em condições fisiológicas, sendo esta reação, portanto, denominada como reação de Maillard (NUNES; BAPTISTA, 2001). Esta reação leva à formação de uma diversa gama de compostos de aroma e cor, bem como de AGEs, e pode ser dividida em três fases: inicial, intermediária e final (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; POULSEN et al., 2013). O processo de formação dos AGEs a partir da reação de Maillard pode ser visualizado de forma simplificada na Figura 1.

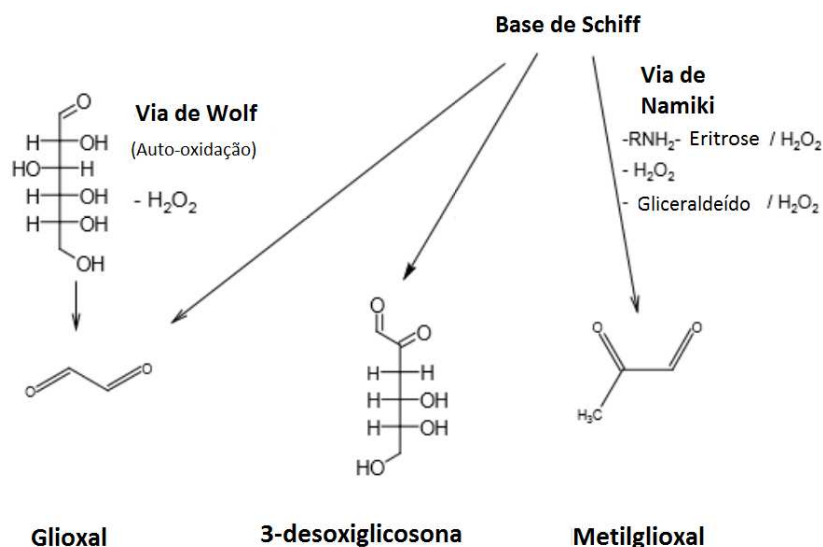




**Figura 1-** Formação de AGEs a partir da reação de Maillard. O grupo carbonila de um açúcar redutor (glicose como exemplo) interage com o grupo amino livre de uma proteína, através da adição nucleofílica para formar a base de Schiff (círculo tracejado). A base de Schiff lábil então sofre rearranjo para gerar um produto de Amadori mais estável que pode sofrer uma reação adicional mediada por compostos dicarbonílicos (como glicoxal e metilglicoxal) para formar AGEs. Esta reação espontânea depende do grau e da duração da hiperglicemia e do estresse oxidativo (adaptado de LIN, 2006).

Na fase inicial ocorre a condensação entre um grupo carbonila (de um açúcar redutor como a glicose, frutose, manose, xilose e galactose) (VENSKE, 2010) e um grupo amino livre (advindo de proteína, lipídeo ou ácido nucleico), dando origem à instável base de Schiff, isto ocorre rapidamente e é reversível, dependendo das concentrações dos compostos reagentes (ZIEMAN; KASS, 2004; LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; WHITE, 2012; OTT et al., 2014). O rearranjo da base de Schiff depende da quantidade de glicose, de grupo amino livre e de condições de pH (OTT et al., 2014), este rearranjo leva à formação dos produtos de Amadori, que podem ser convertidos em uma cetoamina incolor. Os produtos de Amadori são estáveis por várias semanas, sendo esta uma das razões para o uso da hemoglobina glicada (HbA1c), um dos mais conhecidos produtos de Amadori, como um bom indicador para a hiperglicemia (ZIEMAN; KASS, 2004; NASS; SIMM, 2009). As variáveis que regulam esta reação *in vivo* são as concentrações de glicose e proteínas, a meia-vida desta última, sua reatividade em termos de grupo amino livre, e a permeabilidade celular à glicose (LAPOLLA; TRALDI; FEDELE, 2005).

No entanto, se a base Schiff não sofrer o rearranjo de Amadori, reações de eliminação podem ocorrer, liberando a amina primária e dialdeídos reativos, como glicoxal, 3-desoxiglicosona e metilglicoxal (Via de Namiki), como demonstra a Figura 2. A Via de Namiki pode também liberar peróxido de hidrogênio e aumentar as condições de estresse oxidativo (NASS; SIMM, 2009).



**Figura 2-** Formação de dialdeídos reativos a partir de rearranjos da base de Schiff (adaptado de NASS; SIMM, 2009).

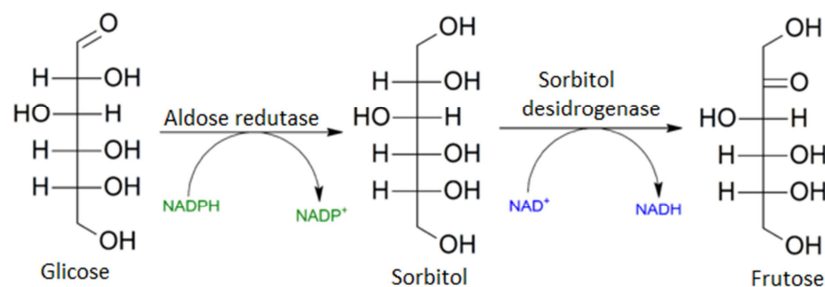
Na segunda fase, os produtos de Amadori sofrem rearranjos subsequentes por um conjunto de reações oxidativas ou não (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010), levando ao aparecimento de ligações cruzadas entre proteínas, que culminam na formação de compostos estáveis e irreversíveis, os AGEs (MIYATA et al., 2001; VASAN; FOILES; FOUNDS, 2003; BODIGA; EDA; BODIGA, 2014). Contudo, durante o rearranjo de Amadori, também podem ser gerados compostos como o glioxal, metilglioxal e 3-desoxiglicosona (BODIGA; EDA; BODIGA, 2014). Estes compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos são altamente reativos, mais do que o açúcar que os originou (NASS; SIMM, 2009; VENSKE, 2010). Neste momento ocorre o aumento de substâncias capazes de absorver radiação ultravioleta e de produtos fluorescentes (SHIBAO; BASTOS, 2011). O acúmulo dos compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos, comumente chamado de “estresse carbonílico”, aumenta as reações indesejáveis destes intermediários com grupos amino, sulfidril e de guanidina em proteínas, resultando em desnaturação, escurecimento e ligação cruzada de proteínas (FRYE et al., 1998). Além disso, os  $\alpha$ -dicarbonílicos podem reagir com resíduos de lisina e de arginina, levando à formação de adutos de AGE estáveis, tais como carboximetilisina (BODIGA; EDA; BODIGA, 2014), que também é gerada pela clivagem oxidativa dos produtos de Amadori, sendo um importante marcador biológico do estresse oxidativo in vivo (NEDIC et al., 2013).

Então, na fase final da reação de Maillard, os compostos dicarbonílicos podem reagir com um grupo amino e livre sofrer oxidação, desidratação ou ciclização, formando compostos acastanhados, não solúveis e irreversíveis, produtos finais da glicação avançada (LAPOLLA; TRALDI; FEDELE, 2005), que acumulam-se dentro e fora das células, interferindo na função

das proteínas (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010). Esta etapa final da reação de Maillard é impulsionada pelo estresse oxidativo, condição caracterizada pelo aumento da resposta oxidante, devido à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (GONZAGA, 2013). Como os AGEs aceleram a oxidação, favorecem a produção de novos AGEs (MIYATA et al., 2001), o que pode resultar em um ciclo vicioso (MAZA, 2012; BODIGA; EDA; BODIGA, 2014). Essa produção de derivados dicarbonílicos pode ocorrer também com o aumento do estresse oxidativo, pela auto-oxidação da glicose e peroxidação lipídica, quando estes compostos poderão interagir com aminoácidos e formar AGEs (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010). Outro mecanismo bem estudado para a formação de AGEs é a via do polioliol, abordada a seguir.

## 2.2 A via do polioliol

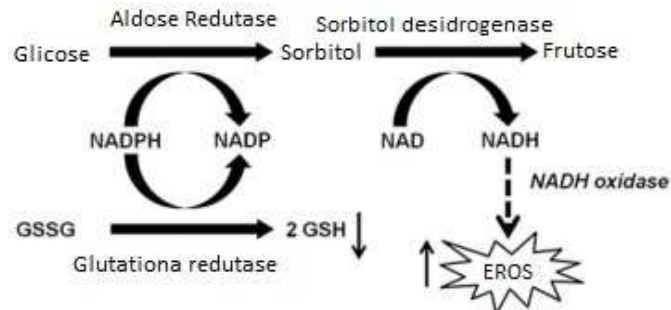
As células utilizam glicose como combustível, no entanto, quando esta se encontra em excesso no meio intracelular, aumenta o fluxo para a via do polioliol. A via do polioliol é uma via metabólica que tem sido relacionada a complicações diabéticas, esta via também é chamada de via da aldose-redutase e sorbitol. Nesta via, a aldose-redutase é a primeira enzima e pode reduzir aldeídos tóxicos a álcool inativo, pois esta enzima catalisa a redução dependente de NADPH de uma vasta gama de compostos carbonílicos, incluindo a glicose. Neste sentido, quando a glicose não utilizada adentra a via do polioliol a aldose-redutase irá reduzi-la a sorbitol (Figura 3) (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; TANG; MARTIN; HWA, 2012).



**Figura 3-** Via metabólica do polioliol. Em níveis normais de glicose a aldose redutase tem baixa afinidade com a glicose, no entanto, em altas concentrações de glicose a afinidade aumenta o que direciona parte da glicose para a via do polioliol, levando a um consumo de NADPH e ao aumento de sorbitol (TANG; MARTIN; HWA, 2012) (Fonte da imagem: [http://en.wikipedia.org/wiki/Polyol\\_pathway](http://en.wikipedia.org/wiki/Polyol_pathway)).

Assim, na hiperglicemia prolongada há produção excessiva de sorbitol, neste processo o NADPH é consumido e como ele é um cofator essencial na regeneração da

glutationa reduzida, um antioxidante celular, deixa o meio intracelular mais susceptível ao estresse oxidativo, como relacionado na Figura 4 (REIS et al., 2008; VENSKE, 2010; TANG; MARTIN; HWA, 2012).



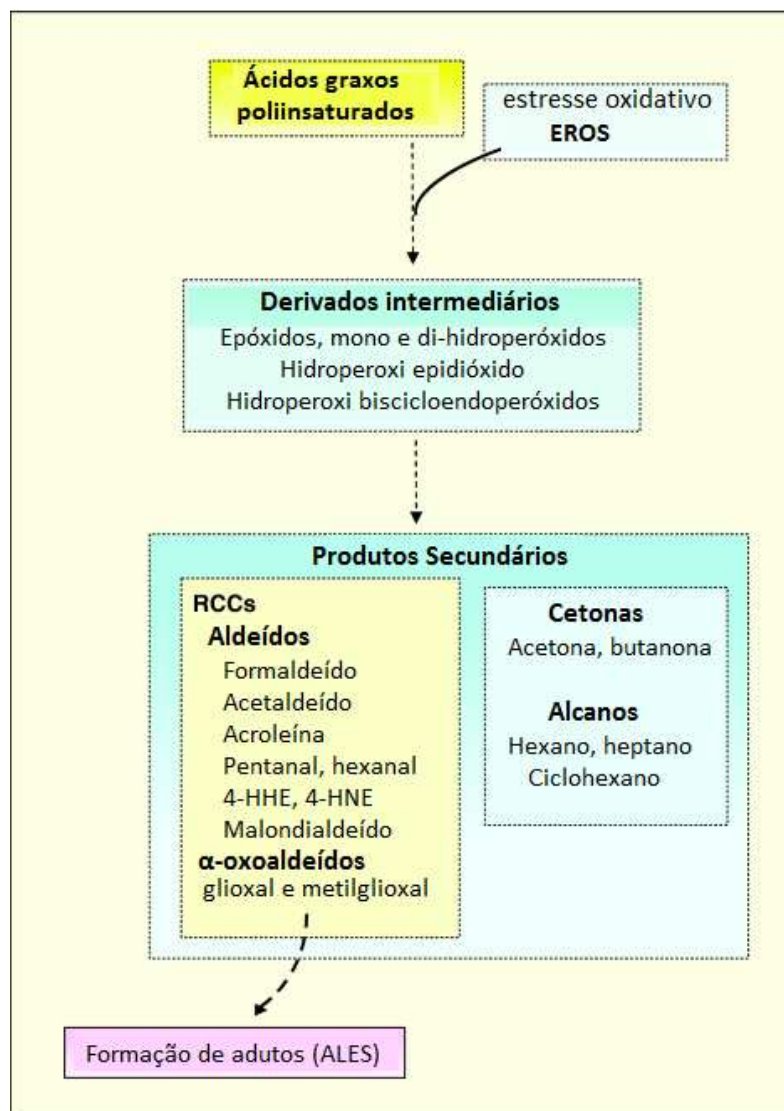
**Figura 4-** Papel da aldose redutase (AR) no estresse oxidativo induzido por hiperglicemia. Na hiperglicemia uma quantidade excessiva de glicose é desviada para a via do poliol, onde a AR reduz glicose a sorbitol com o consumo de NADPH. Considerando que o NADPH é essencial para a geração de glutathione (GSH) a partir da glutathione oxidada (GSSG), a depleção de NADPH pela via da AR pode prejudicar a defesa antioxidante intracelular. Ademais, o sorbitol é convertido a frutose pela sorbitol desidrogenase com produção de NADH, que pode potencialmente aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) via NADH oxidase (Adaptado de TANG; MARTIN; HWA, 2012).

Seguindo a via do poliol, o sorbitol pode ainda ser convertido à frutose, através de oxidação, por ação da sorbitol desidrogenase, como explicitado anteriormente na Figura 3 (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; VENSKE, 2010; TANG; MARTIN; HWA, 2012). Assim, os metabólitos de frutose, como a frutose-3-fosfato, gliceraldeído-3-fosfato e diidroxiacetona-fosfato (DHAP) são convertidos em compostos dicarbonílicos (SCHALKWIJK; STEHOUWER; HINSBERGH, 2004; LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010). A frutose-3-fosfato pode ser degradada a 3-desoxiglicossone, ou pode assim como o gliceraldeído-3-fosfato gerar o metilglioxal, enquanto a diidroxiacetona-fosfato leva a formação do glioxal (SCHALKWIJK; STEHOUWER; HINSBERGH, 2004), estes compostos são altamente reativos e interagem com aminoácidos e proteínas para formar AGEs (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

### 2.3 A peroxidação lipídica

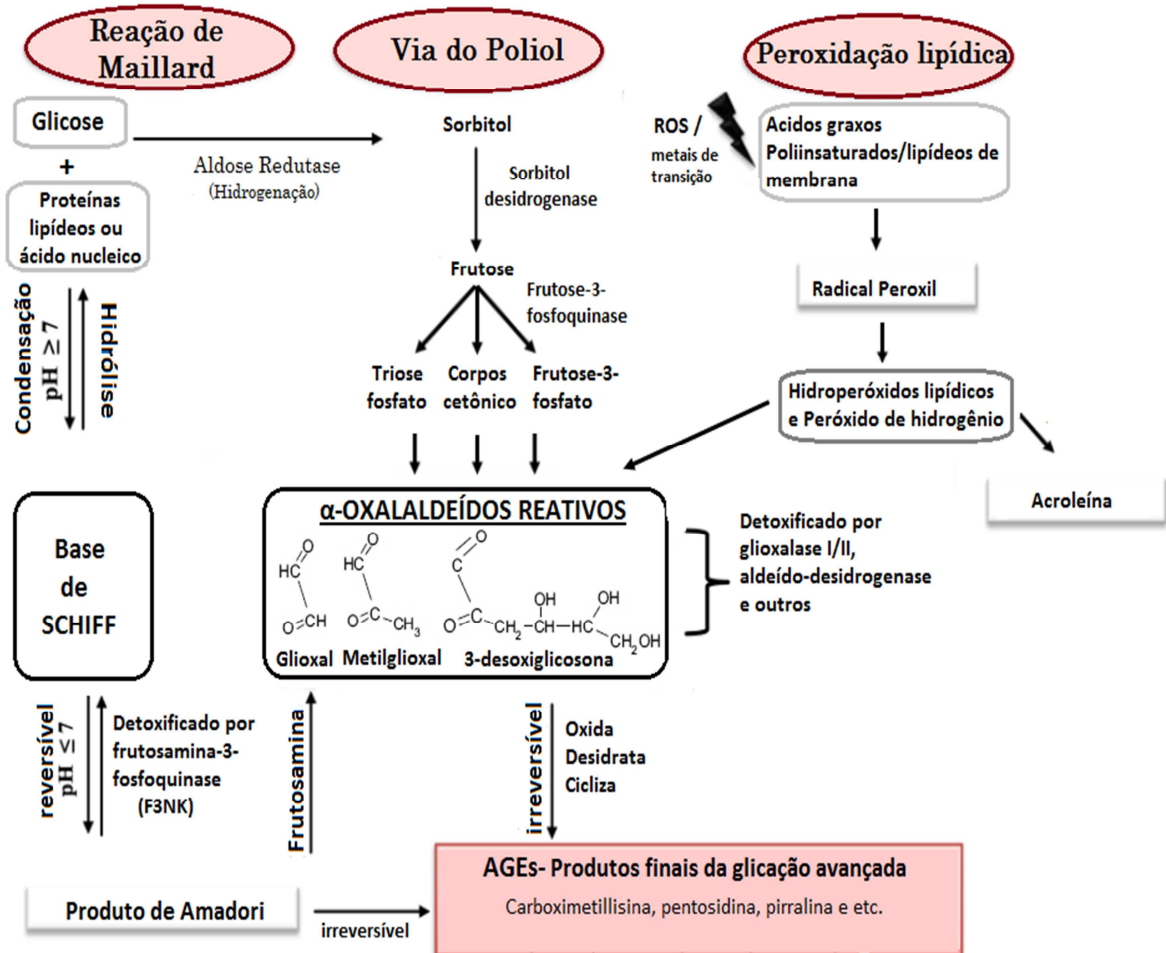
A peroxidação lipídica ocorre através de uma cadeia de reações que se inicia quando ácidos graxos poliinsaturados, principais componentes das membranas biológicas, são atacados por espécies reativas de oxigênio. Essa oxidação de lipídeos por radicais livres *in vivo* é a principal fonte de compostos carbonílicos, os chamados  $\alpha$ -oxoaldeídos (VISTOLI et al., 2013). Os produtos resultantes, como o radical peróxido, podem danificar a estrutura das

membranas celulares, reduzindo sua fluidez e alterando suas propriedades fisiológicas. Além disso, a destruição da membrana pode levar à morte celular (SCHMIDT, 2008). Esses radicais são altamente reativos e levam à oxidação, gerando hidroperóxidos lipídicos e peróxido de hidrogênio (OTT et al., 2014). Desta oxidação resultam espécies carbonílicas reativas (RCS- *reactive carbonyl species*), aldeídos como o formaldeído, acetaldeído e acroleína, e  $\alpha$ -oxoaldeídos como o glioxal e metilglioxal, conforme se observa no esquema da Figura 5 (NEGRE-SALVAYRE et al., 2008). Adicionalmente outras reações e rearranjos a partir dos  $\alpha$ -oxoaldeídos podem levar à formação de AGEs como o N<sup>ε</sup>-carboxietililisina (CEL), pentosidina, pirralina e carboximetilisina (CML) (OTT et al., 2014).



**Figura 5-** Passos esquemáticos da peroxidação lipídica levando à formação de produtos secundários e produtos finais da peroxidação lipídica avançada (ALEs). Compostos carbonílicos reativos (RCCs) são capazes de reagir com proteínas e outras moléculas biológicas formando ALEs ou AGEs. Produtos estáveis como os alcanos não reagem com proteínas. RCCs: reactive carbonyl compounds- compostos carbonílicos reativos; 4-HHE: 4-hidroxi-2-hexanal; 4-HNE: 4-hidroxi-2-nonanal (Adaptado de NEGRE-SALVAYRE et al., 2008).

Conforme pode ser observado, para a formação dos AGEs convergem a peroxidação lipídica, a via do polioli e a reação de Maillard, que embora sejam vias distintas levam a produção de compostos intermediários e produtos comuns. Desta forma, algumas destas conexões podem ser vislumbradas na Figura 6, bem como a presença do sistema glicoxalase como detoxificante endógeno dos  $\alpha$ -oxoaldeídos (OTT et al., 2014).



**Figura 6-** Formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) in vivo. A formação tem sido descrita por três vias: a reação não-enzimática de Maillard, a via do polioli e peroxidação lipídica. Durante as três reações ocorre formação de compostos carbonílicos reativos como gloxal, metilgloxal e 3-desoxiglicosona. Se não ocorrer detoxificação eles poderão reagir com resíduos de proteínas para formar AGEs irreversíveis (Modificado de LAPOLLA; TRALDI; FEDELE, 2005; LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; OTT et al., 2014).

### 3 DETECÇÃO DE AGEs

Na caracterização parcial de AGEs, métodos colorimétricos e fluorimétricos são empregados para examinar o nível de alteração da proteína; as modificações na cadeia lateral da arginina e lisina, o estado de agregação de proteínas, a formação de proteínas carboniladas



e o conteúdo de frutossamina, bem como a autofluorescência de alguns AGEs, são parâmetros largamente utilizados (OTT et al., 2014).

Entretanto a quantificação de AGEs pode ser realizada por métodos físicoquímicos e imunoquímico. O primeiro inclui a cromatografia líquida de alta performance, com uso de vários detectores, incluindo detector de arranjos de diodo, detector de fluorescência, espectrometria de massa e cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa; já o imunoquímico refere-se ao ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (GOLDBERG et al., 2004; POULSEN et al., 2013).

Assim, a detecção de AGEs específicos é realizada tanto pelo método ELISA, quanto pela cromatografia líquida de alta performance ou espectrômetro de massa, enquanto que a detecção inespecífica pode ocorrer através das propriedades de fluorescência de alguns AGEs, sendo esta última considerada a mais simples (URIBARRI; TUTTLE, 2006).

Técnicas fluorescentes não invasivas têm sido elaboradas para detectar os AGEs diretamente na pele, como o leitor de AGEs desenvolvido por Meerwaldt (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Esta autofluorescência na pele pode ser devida a outros compostos como porfirinas e triptofano, mas que estão em espectros distintos aos adotados para os AGEs e não interferem nos resultados (MEERWALDT et al., 2009); contudo a forma reduzida do NADH, que apresenta excitação e emissão em comprimentos de onda similares aos utilizados para os AGEs, pode causar interferências nos resultados obtidos (POULSEN et al., 2013).

A detecção por fluorescência em certos alimentos ou fluidos biológicos tem sido utilizada para AGEs como a pentosidina e a carboximetilisina, entretanto para esta última faz-se necessária a derivatização com *o*-ftaldialdeído. Já para a pirralina, realiza-se a derivatização com compostos que absorvem no ultravioleta para então quantificá-la usando a cromatografia líquida de alta performance acoplada ao detector de arranjos de diodo (POULSEN et al., 2013). Contudo, são consideradas técnicas mais precisas para a determinação dos níveis de AGEs os métodos diretos como a cromatografia líquida acoplada com o espectrômetro de massa, ou a cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (MEERWALDT et al., 2009). Este último método tem sido considerado sensível, preciso e reproduzível, e pode ser utilizado em laboratórios para diagnóstico e monitoramento de doenças crônicas relacionadas aos AGEs; e para análise de biópsias teciduais que é o teste padrão ouro (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

Tendo em vista essa variedade de métodos e protocolos, para a detecção e quantificação de AGEs, torna-se um desafio a comparação entre os resultados publicados

(OTT et al., 2014). Pondera-se, portanto, que a escolha do método depende do propósito do estudo, por exemplo, a medição de AGEs circulantes é mais utilizada para detectar alterações rápidas, como as pós-prandiais ou para estudos intervencionais de curta duração (menor que 7 dias), enquanto que, para estudos epidemiológicos ou intervencionais de longo prazo, mostram-se mais adequados os métodos de medição de AGEs nos tecidos (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Ressalta-se, entretanto, que os níveis de AGEs no sangue e na urina não representam necessariamente seus níveis nos tecidos, pois o acúmulo de AGEs em proteínas depende da meia vida destas na circulação e nos tecidos (BODIGA; EDA; BODIGA, 2014).

#### **4 AGEs DIETÉTICOS**

Durante muito tempo ignorou-se o papel dos AGEs advindos da dieta sobre a saúde e a doença, por considerar-se que estes eram pobremente absorvidos no organismo humano, mas estudos recentes em ratos e humanos têm demonstrado que uma única administração oral de refeição rica em AGEs, além de ser absorvida, contribui significativamente para o conjunto de AGEs corporal (URIBARRI et al., 2010).

Os AGEs estão presentes naturalmente em alimentos não cozidos de origem animal; o cozimento destes resulta na formação de novos AGEs, como também o ato de grelhar, fritar, assar e escaldar alimentos propaga e acelera esta formação (HUEBSCHMANN et al., 2006; URIBARRI; TUTTLE, 2006; URIBARRI et al., 2010). Uma grande variedade de alimentos passa por processos térmicos e de cozimento por razões de segurança ou conveniência como incrementar o sabor, a cor e a aparência dos alimentos, desta forma vê-se na dieta moderna uma fonte considerável de AGEs (SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010; URIBARRI et al., 2010; KELOW; SAVIGE, 2013).

Com o propósito de viabilizar comparações entre os alimentos, quanto ao conteúdo de AGEs, foi criado um grande banco de dados com diferentes alimentos e seus respectivos conteúdos de carboximetilisiina, que é o AGE mais abundante em alimentos (HUEBSCHMANN et al., 2006; URIBARRI et al., 2010). Este banco de dados, publicado pela ADA (American Dietetic Association) em 2010, contém 549 alimentos, e inclui dados de 249 alimentos já divulgados anteriormente por Goldberg et al. em 2004 (URIBARRI et al., 2010). Dentre os alimentos analisados fez-se um recorte que contempla aqueles mais próximos da culinária nacional, os quais estão listados na Tabela 1.



**Tabela 1-** Conteúdo de AGEs- produtos finais da glicação avançada em alimentos.

	<b>Alimentos</b>	<b>AGE kU /100g</b>	<b>Porção (g)</b>	<b>AGE kU /porção</b>
<b>Grupo das Gorduras</b>	Manteiga	26480	5	1324
	Margarina	17520	5	876
	Maionese	9400	5	470
	Óleo de canola	9020	5	451
	Óleo de milho	2400	5	120
	Azeite de oliva	11900	5	595
	<b><u>Carne bovina</u></b>			
	Carne, crua	800	90	720
	Carne cozida na água, 7min	7484	90	6736
	Carne cozida marinada 10 min com suco de limão	1538	90	1384
	Carne cozida no micro-ondas, 6 min	2687	90	2418
	Carne frita na frigideira com azeite de oliva	10058	90	9052
	Carne grelhada 230°C, 5 min	11270	90	10143
	<b><u>Frango</u></b>			
	Peito de frango cru	769	90	692
	Peito de frango cozido na água	1210	90	1089
	Peito de frango cozido com limão	957	90	861
	Peito de frango cozido no micro-ondas 5 min	1524	90	1372
	Frango frito no azeite de oliva 8 min	7390	90	6651
	Peito de frango grelhado	4849	90	4364
<b>Grupo das carnes e substitutos</b>	<b><u>Carne de Porco</u></b>			
	Bacon frito 5, min (s/ óleo)	91577	13	11905
	Bacon, micro-ondas, 3min	9023	13	1173
	Carne de porco frita 7min	4752	90	4277
	<b><u>Peixe</u></b>			
	Salmão, filé, grelhado	3347	90	3012
	Salmão filé, cozido no micro-ondas 4,5 min	912	90	821
	Camarão congelado, cozido no micro-ondas 4,5min	4399	90	3959
	Camarão marinado grelhado	2089	90	1880
	<b><u>Queijos</u></b>			
Queijo branco processado	8677	30	2603	
Queijo parmesão	16900	15	2536	
Queijo cottage 1% gordura	1453	30	436	
<b><u>Ovos</u></b>				
Ovo cozido 12min	63	30	13	
Ovo frito	2749	45	1237	
	<b><u>Massas</u></b>			
	Pão de trigo	83	30	25
	Croissant	1113	30	334
	Macarrão cozido 12min	242	100	242
	<b><u>Grãos e legumes</u></b>			
	Arroz cozido 35min	9	100	9
	Arroz refogado 10 min e cozido por 30min	32	100	32
	Feijão cozido 1h	298	100	298
<b>Grupo dos carboidratos</b>	<b><u>Vegetais</u></b>			
	Batata cozida 25 min	17	100	17
	Batata assada 45 min c 5ml óleo	218	100	218
	Batata frita feita em casa	694	100	694
	Batata frita McDonalds	1522	100	1522
	<b><u>Snacks</u></b>			
	Batata frita "chips"	2883	30	865
	Pretzel	1757	30	527

\*continuação da Tabela 1- Conteúdo de AGEs- produtos finais da glicação avançada em alimentos

<b>Alimentos</b>		<b>AGE kU /100g</b>	<b>Porção (g)</b>	<b>AGE kU /porção</b>
<b>Grupo dos carboidratos</b>	Cookie chocolate (Nabisco)	1683	30	505
	Granola castanha e chocolate (Quacker)	3177	30	953
	Gelatina morango (Nestle)	2	125	2
	<b><u>Frutas</u></b>			
	Maçã	13	100	13
	Banana	9	100	9
	<b><u>Vegetais</u></b>			
	Cenoura	10	100	10
	Berinjela grelhada	256	100	256
	Berinjela crua	116	100	116
	Vegetais grelhados (cenoura, brócolis, aipo)	226	100	226
	<b><u>Outros carboidratos</u></b>			
	Açúcar branco	0	5	0
			<b>AGE kU/100ml</b>	<b>Porção (ml)</b>
<b>Líquidos</b>	<b><u>Leite e derivados</u></b>			
	Leite desnatado	2	250	4
	Leite comum (4% gordura)	5	250	12
	Iogurte baunilha	3	250	8
	<b><u>Suco</u></b>			
	Suco de laranja	6	250	14
Suco de laranja da fruta	0	250	1	

Legenda: g-gramas; kU: kilounidades. Fonte: (Adaptado de URIBARRI et al., 2010)

Ao analisar comparativamente os conteúdos de AGEs dos alimentos listados, nota-se que alimentos ricos em proteínas e lipídeos possuem quantidade maior de AGEs, assim como aqueles submetidos a altas temperaturas por calor seco como grelhados, assados e frituras (KELOW; SAVIGE, 2013; NEDIC et al., 2013; VLASSARA; URIBARRI, 2014).

Ressalta-se que alimentos submetidos ao calor seco a altas temperaturas têm uma quantidade de AGEs cerca de 10 a 100 vezes maior do que os mesmos alimentos não processados termicamente, isto pode ser observado analisando-se o conteúdo destes compostos nas categorias de alimentos presentes no banco de dados (URIBARRI et al., 2010). Por outro lado, métodos que utilizam baixas temperaturas e maior umidade como ensopar, cozer a vapor e ferver, apresentam níveis menores (VLASSARA; URIBARRI, 2014; KELOW; SAVIGE, 2013).

O tempo também é um fator relevante para a formação de AGEs durante o cozimento, quanto maior o período em que os alimentos são fervidos, maior esta formação. No entanto, isto não é válido se a comparação for feita entre grupos alimentares diferentes, pois alimentos ricos em gorduras ou produtos derivados cárneos, processados sob altas temperaturas, como em grelhados e frituras de imersão, contém mais AGEs do que alimentos do grupo dos carboidratos submetidos aos mesmos processos por longos períodos (YAMAGISHI; UEDA; OKUDA, 2007).

Quando comparados os itens do grupo das carnes, preparados com o mesmo método, os níveis maiores de AGEs foram observados em carne bovina e queijos, seguidos de frango, porco, peixe e ovos. Os alto níveis de AGEs em carne vermelha e em frango submetidos ao calor seco atribuem-se ao fato de que entre os componentes intracelulares dos músculos existem amino-lipídeos altamente reativos, bem como açúcares redutores como a frutose ou glicose-6-fosfato, e a combinação destes na presença de aquecimento rápido acelera ainda mais a formação de AGEs (URIBARRI et al., 2010).

Queijos contém quantidades consideráveis de AGEs formados durante a pasteurização e/ou os processos de cura ou envelhecimento. Desta forma, quanto mais curado e envelhecido, ou mais rico em lipídeos for o queijo, maior será a quantidade de AGEs (AHMED et al., 2005). Pois no processo de envelhecimento reações de glicação e oxidação continuam a ocorrer mesmo em baixas temperaturas, só que mais lentamente, resultando em grande acúmulo de AGEs a longo prazo. Além dos queijos, manteigas e diferentes tipos de óleos também são ricos em AGEs, provavelmente devido aos vários procedimentos a que são submetidos, que envolvem o calor em combinação com o ar e a baixa umidade, como por exemplo os processos de extração e purificação (URIBARRI et al., 2010).

Em comparação com o grupo das carnes e gorduras, os alimentos do grupo dos carboidratos geralmente contém quantidades baixas de AGEs. Isso talvez seja explicado pela quantidade de água, antioxidantes e vitaminas presentes nestes alimentos, que podem atuar inibindo a formação dos AGEs. Além disso, a maioria dos carboidratos presentes nos vegetais são polissacarídeos, que não apresentam propriedades redutoras e, portanto, contribuem menos para a formação de AGEs. No entanto, ainda no grupo dos carboidratos, encontram-se alimentos industrializados processados com aquecimento rápido a seco como bolachas, batatas fritas e biscoitos, que pela adição de ingredientes como manteigas, óleos, queijos, ovos e castanhas, apresentam maior quantidade de AGEs. Biscoitos possuem uma quantidade de AGEs superior a 10 vezes aquela encontrada em pães com baixos níveis de gordura (URIBARRI et al., 2010).

Observa-se, portanto, que a mesma porção ou tipo de nutriente, como proteínas ou lipídeos, pode influenciar drasticamente na quantidade de glicoxidantes gerados conforme o tratamento com calor seco ou úmido (VLASSARA; URIBARRI, 2014). Alimentos derivados de animais, que apresentam grandes quantidades de proteínas e gorduras, são geralmente ricos em AGEs e propensos a posterior aumento durante o cozimento. Em contraste, alimentos ricos em carboidratos como vegetais, frutas, cereais integrais e leite contém relativamente menos AGEs, mesmo depois de cozidos (URIBARRI et al., 2010); no entanto lanches

industrializados como bolachas e cookies contém mais AGEs (GOLDBERG et al., 2004; VENSKE, 2010).

URIBARRI et al. (2010) observaram ainda que a formação de AGEs durante o cozimento foi diminuída pelo composto aminoguanidina, que é um inibidor de AGE. Estes autores também relataram tal redução quando utilizaram cozimento com calor úmido, tempos de cozimento curtos, baixas temperaturas e também pelo uso de ingredientes ácidos como o limão e o vinagre, o que delineia um caminho prático a ser adotado na busca pela redução dos níveis de AGEs, pelo menos no que tange a escolha de métodos de cocção de alimentos.

Além da aminoguanidina, algumas ervas e especiarias também apresentam compostos com atividade de inibição de glicação de proteínas, como o limoneno isolado de extratos de *Aegle marmelos* (marmeleiro originado da Índia), o cimenho extraído de *Cuminum cyminum* (cominho), e o extrato de *Ilex paraguariensis* (erva mate) (LUNCEFORD; GUGLIUCCI, 2005; LEMOS, 2007; PANASKAR et al., 2013; JOGLEKAR; PANASKAR; ARVINDEKAR, 2014).

## 5 ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E ELIMINAÇÃO DOS AGEs

Estudos sobre a absorção e a biodisponibilidade de AGEs no corpo humano são escassos (POULSEN et al., 2013). Contudo, trabalhos recentes revelaram que aproximadamente dez por cento dos AGEs presentes na dieta são absorvidos, especialmente aqueles de baixo peso molecular (SEBEKOVÁ et al., 2003; HUEBSCHMANN et al., 2006; YAMAGISHI; UEDA; OKUDA, 2007; VLASSARA; URIBARRI, 2014). Desta fração absorvida, cerca de dois terços são retidos no organismo e apenas um terço é excretado pela urina, dentro de dois a três dias após a ingestão, em indivíduos com função renal normal (YAMAGISHI; UEDA; OKUDA, 2007; VLASSARA; URIBARRI, 2014).

O epitélio intestinal absorve derivados da reação de Maillard, como os produtos de Amadori e outros compostos intermediários e finais desta reação. Desta forma, mono, di ou tripeptídeos que sofreram reações de glicação, dando origem a AGEs, podem ser facilmente transportados pela parede intestinal (HUEBSCHMANN et al., 2006). A natureza da maioria dos derivados de AGEs envolvidos neste trânsito não é bem determinada, mas parte destes tem sido relatada (HUEBSCHMANN et al., 2006). Grunwald et al. (2006) ao analisarem o fluxo transepitelial de alguns AGEs concluíram que a carboximetilisina livre tem maior

probabilidade de ser absorvida por difusão simples do que através de transporte mediado por carreadores de aminoácidos presentes do epitélio.

Os AGEs de alto e baixo peso molecular têm padrões diferentes de absorção, os primeiros têm absorção mais lenta e menos eficiente do que os últimos, isto porque estes precisam ser degradados pelas proteases do intestino para que os produtos de baixo peso molecular sejam disponibilizados. A biodisponibilidade dos AGEs de alto peso molecular, parcialmente degradados, dependerá do tamanho do peptídeo associado, do tipo de dieta, do ambiente intestinal, e da duração de sua presença no intestino. Assim, os AGEs de baixo peso molecular são absorvidos mais rapidamente, depurados por filtração glomerular e excretados com meias-vidas relativamente curtas (POULSEN et al., 2013).

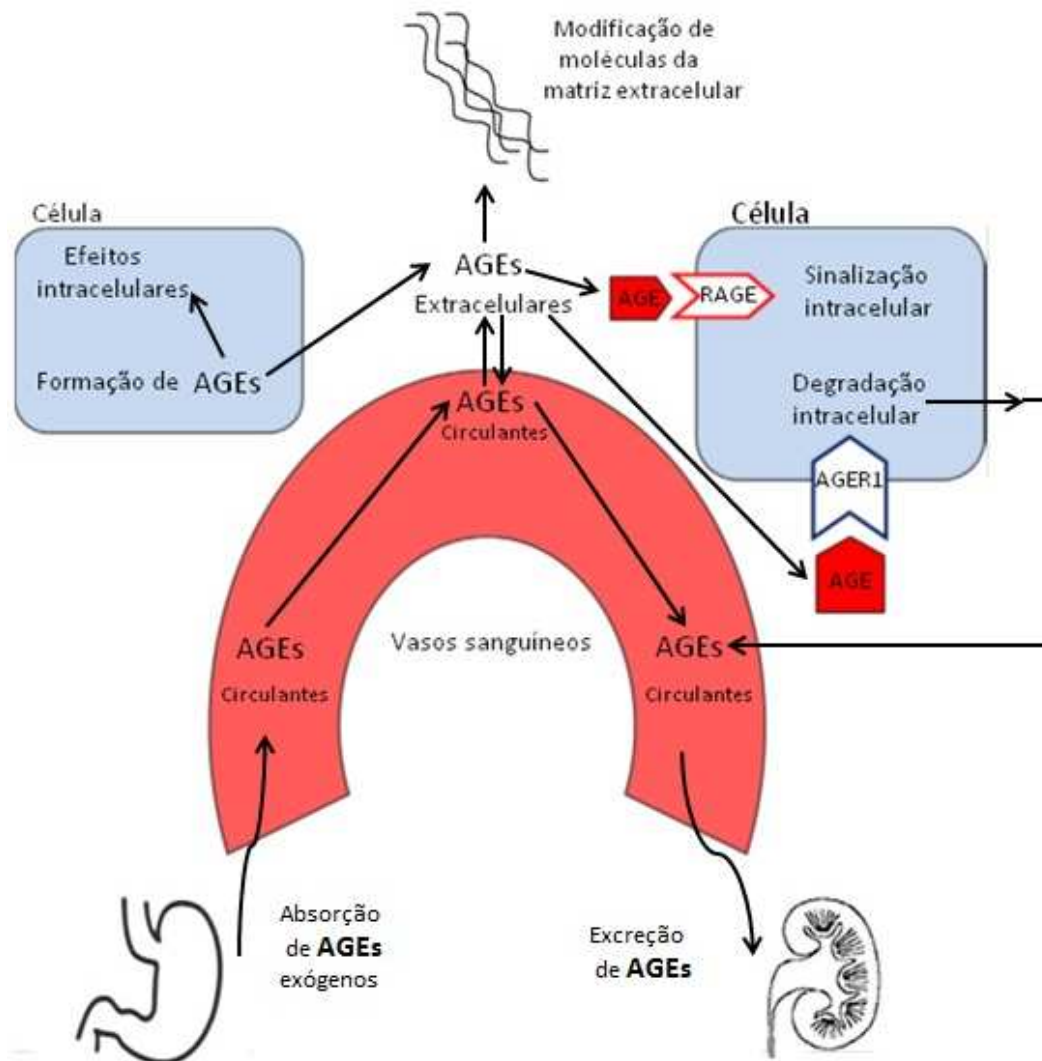
Alguns estudos demonstraram que o consumo de dietas ricas em produtos da reação de Maillard influencia negativamente na biodisponibilidade de minerais como o ferro (GARCIA et al., 2009) e o fósforo (DELGADO-ANDRADE et al., 2011), e de aminoácidos (NUNES; BAPTISTA, 2001; GERRARD, 2002; GRUNWALD et al., 2006; SEIQUER et al., 2006), o que contribui para a redução da digestibilidade proteica, além da perda de aminoácidos essenciais. É importante notar que produtos finais de glicação avançada de proteínas são resistentes à degradação pelas peptidases gastrointestinais (POULSEN et al., 2013), processo este que também é influenciado pela microbiota intestinal e pelas diferentes enzimas digestivas (WENZEL et al., 2002).

No que tange a eliminação dos AGEs, Somoza et al. (2006) estudaram o destino de frutose-lisina, carboximetilisina e lisino-alanina em ratos e, ao analisar os tecidos e fluídos desses animais, verificaram que os rins são o sítio predominante de acúmulo e excreção daqueles compostos. Eles constataram que 29% da quantidade de carboximetilisina foram recuperados na urina e que 1,4% foram detectados no tecido renal.

Em estudo com seres humanos, Förster e Henle (2003), analisaram a quantidade de pirralina excretada na urina de voluntários saudáveis e verificaram que os níveis encontrados aumentavam com a oferta de alimentos como pães, frituras e café, evidenciando a influência direta da alimentação na excreção de AGEs do organismo humano. Em outro estudo realizado com o mesmo propósito, dietas padronizadas com baixo teor de AGEs (frutose-lisina, pirralina e pentosidina) foram oferecidas a indivíduos controles e observou-se uma redução de 90% na excreção urinária de pirralina livre e de frutose-lisina, e de 40% da pentosidina. (FÖRSTER; KÜHNE; HENLE, 2005).

Considerando-se que alguns AGEs sofrem degradação antes de serem eliminados, o mecanismo mais importante envolvido nesta degradação de AGEs endógenos é a captação

mediada pelo receptor AGE-R1, ilustrada na Figura 7, seguida de degradação em macrófagos teciduais. A degradação de AGEs por macrófagos gera peptídeos solúveis de baixo peso molecular, também conhecidos como “AGEs de segunda geração”, que saem das células para a circulação sanguínea e são finalmente excretados pelos rins. No fígado, células de Kupffer e células endoteliais desempenham um importante papel na endocitose e degradação de substratos glicosados (TURK et al., 2004; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).



**Figura 7** - Ciclo dos produtos finais de glicação avançada endógenos e exógenos (Adaptado de STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

Tem sido amplamente difundido que sob condições fisiológicas AGEs acumulam-se com a idade, mas este acúmulo pode ser ampliado por algumas condições patológicas como diabetes, insuficiência renal, doenças cardiovasculares, Doença de Alzheimer, artrite reumatoide e outras. Nestas condições os AGEs contribuem para as alterações fisiopatológicas (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

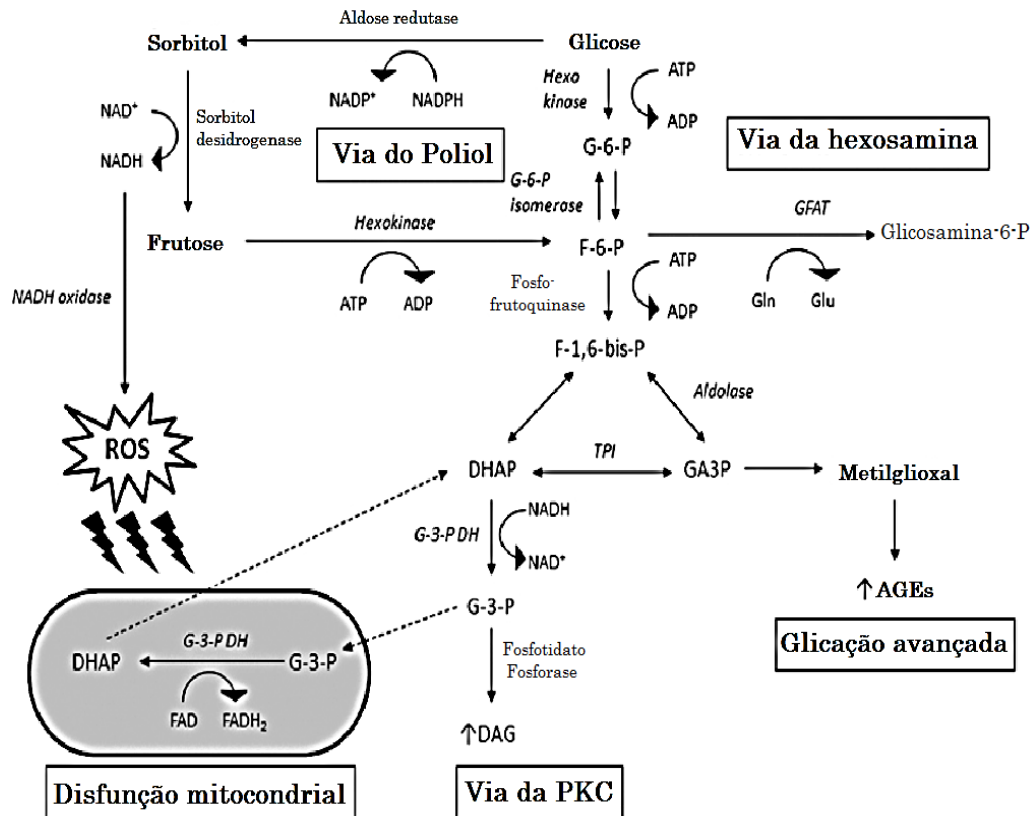
## **6 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGES**

Os AGEs quando não são depurados do organismo podem causar danos às células, seus efeitos podem ser locais ou sistêmicos, e ocorrem através de dois mecanismos distintos: modificação estrutural de proteínas e interação com receptores. Desta maneira, estes mecanismos de ação podem ser divididos em dependentes ou independentes de receptores (LIN, 2006; BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; POULSEN et al., 2013; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

### **6.1 Ação dos AGEs independente de receptores**

Dentre os efeitos que independem de um receptor estão as alterações de função em proteínas e lipoproteínas pela glicação, seja por alteração da conformação, da atividade de enzimas, da depuração, ou também, por causar interferência nas funções de receptores celulares. Assim, quando precursores de AGEs deixam as células via difusão e modificam proteínas presentes na matriz extracelular, alteram a sinalização entre a matriz e as células podendo causar disfunção celular. AGEs e seus precursores ainda modificam proteínas circulantes na corrente sanguínea e desse modo alteram suas funções (BROWNLEE, 2005; VENSKE, 2010; THALLAS-BONKE et al., 2013; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

A hiperglicemia, glicoxidantes, AGEs e seus produtos podem causar ativação de certas cascatas de sinalização como a da Proteína Cinase C, que leva à ativação de NADPH oxidase e, conseqüentemente, ao aumento das espécies reativas de oxigênio (GONZAGA, 2013; THALLAS-BONKE et al., 2013). O estresse oxidativo pode ser induzido também pelo aumento do fluxo na via do poliol ou na via das hexosaminas, e ainda pelo aumento da formação de AGEs, o que pode acarretar em disfunção e dano celular (Figura 8).



**Figura 8-** O fluxo da glicose pela via do poliol tem sido associado com a patogênese das complicações diabéticas através de vários mecanismos potenciais. Na via do poliol, a glicose é convertida a sorbitol (pela aldose redutase) e o sorbitol é convertido a frutose (pela sorbitol desidrogenase). Este produto final da via do poliol pode ser convertido a frutose-6-fosfato (F-6-P) pela hexocinase. A F-6-P pode ser convertida à glicosamina-6-fosfato pela glutamina:frutose-6-fosfato aminotransferase (GFAT) pela via da hexosamina, ou pode formar frutose-1,6-difosfato (F-1,6-P), que é convertida a diidroxiacetona fosfato (DHAP). DHAP e gliceraldeído-3-fosfato (GA3F) são interconvertíveis pela triosefosfato isomerase. Eles podem levar a formação de metilglioxal, resultando em produtos finais da glicação avançada. DHAP pode ser convertida ainda em glicerol-3-fosfato que é utilizado para síntese de diacilglicerol (DAG), levando a ativação da PKC (Proteína Cinase C). A conversão contínua de glicerol-3-fosfato em DHAP resulta em concomitante transferência de elétrons do NADH citosólico reduzido para FAD mitocondrial oxidado, que pode gerar alto potencial de membrana mitocondrial e inibição da cadeia de transporte de elétrons pelo complexo III. A oxidação de NADH pela NADH oxidase produz espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem atacar a membrana mitocondrial (Adaptado de TANG; MARTIN; HWA, 2012).

## 6.2 Ação dos AGEs dependente de receptores

Quando proteínas modificadas por AGEs ligam-se aos receptores destes compostos levam a produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, que por sua vez conduzem a dano celular e tecidual (VENSKE, 2010; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Desta forma tem sido descritos diversos receptores para os AGEs como RAGE, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3, além de alguns receptores *scavengers* (macrófago *scavenger receptor-AI* e *AII*, CD68 e CD36) (McFARLANE et al., 2005; PINTO, 2011; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014; OTT et al., 2014). Destes receptores o mais estudado é o



RAGE, isto provavelmente por mediar a maioria dos efeitos biológicos dos AGEs (BUCCIARELLI et al., 2002). Os receptores relacionam-se com os AGEs de maneiras distintas e podem estar presentes na superfície de diferentes tipos de células: macrófagos, adipócitos, células endoteliais e células de músculo liso vascular (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Assim, a expressão destes receptores depende do tipo de célula ou tecido envolvido e é regulada em resposta a alterações metabólicas como as que ocorrem no envelhecimento, na hiperglicemia e na hiperlipidemia (OTT et al., 2014).

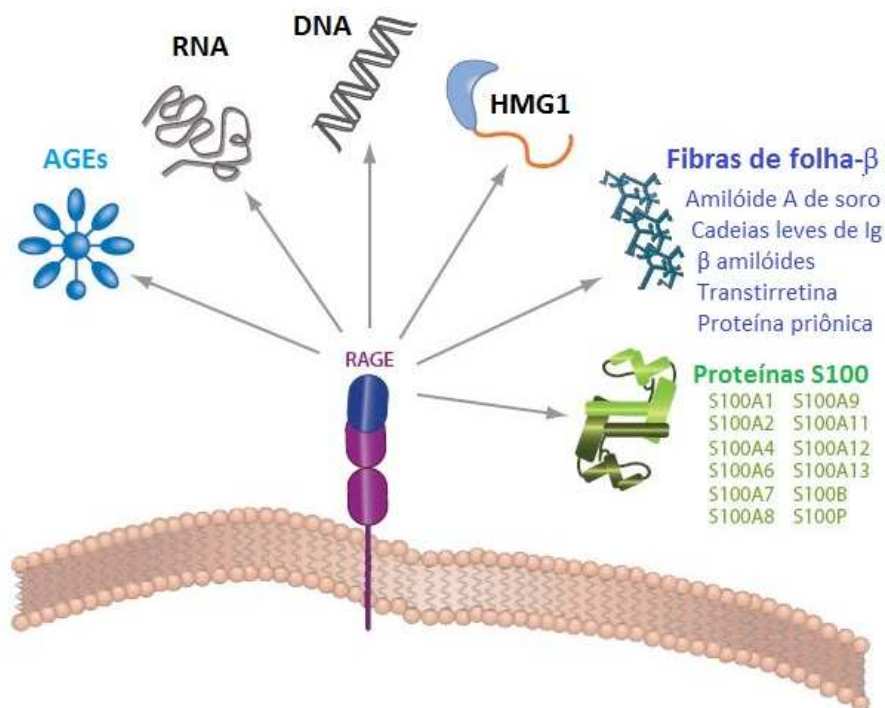
Excetuando-se o RAGE e o AGE-R1, os demais receptores estão envolvidos na regulação da endocitose e depuração dos AGEs. Há poucas informações sobre a forma específica de interação entre os AGEs e os receptores AGE-R2 e AGE-R3, mas estes têm sido relacionados a depuração destes compostos. Contudo, o sistema de receptores *scavengers* é considerado o principal responsável pela remoção de AGEs do corpo humano (LIN, 2006; SORCI et al., 2013; XIE et al., 2013).

O AGE-R1 atua como inibidor da geração de espécies reativas do oxigênio induzida por AGEs e também da subsequente ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) em células mesangiais, promovendo a degradação de AGEs (YAMAGISHI, 2011). A expressão de AGE-R1 encontra-se diminuída em células mesangiais e macrófagos de animais diabéticos não obesos e em células linfomononucleares isoladas de portadores de diabetes mellitus tipo 1, correlacionando-se com a concentração sérica de AGE e com a progressão da nefropatia diabética. Dessa forma, este receptor contrapõe-se a via de sinalização do RAGE, suprimindo o estresse oxidativo celular por restabelecer a expressão de antioxidantes e minimizar a resposta inflamatória (PINTO, 2011).

### **6.2.1 RAGE**

Em 1992 foi isolado, pela primeira vez, de células endoteliais de pulmão bovino o receptor de AGE denominado RAGE (POULSEN et al., 2013). Em humanos este receptor está localizado em vários tipos de células como, hepatócitos, neurônios, células endoteliais, monócitos, células do músculo liso e esquelético, células pulmonares e cardíacas (NEDIC et al., 2013; XIE et al., 2013). RAGE é um receptor de reconhecimento padrão de superfície celular que integra a superfamília das imunoglobulinas (YAN; RAMASAMY; SCHMIDT, 2010; POULSEN et al., 2013; SORCI et al., 2013; OTT et al., 2014), e tem habilidade de interagir com diversos ligantes pró-inflamatórios e de ser ativado por eles (NEDIC et al.,

2013; XIE et al., 2013), estando largamente implicado em diabetes e complicações, inflamação, aterosclerose, nefropatia, neurodegeneração e câncer (YAN; RAMASAMY; SCHMIDT, 2010; SORCI et al., 2013; OTT et al., 2014). Ele foi inicialmente descrito como um receptor de transdução de sinal para AGEs como a carboximetilisina, mas descobertas subsequentes demonstraram que também é um receptor para anfoterina (high mobility group box 1), e para calgranulinas S100 inflamatórias, relacionando o RAGE às causas e consequências do diabetes tipo 1 e tipo 2 (RAMASAMY; YAN; SCHMIDT., 2011; XIE et al., 2013). Além destas, o RAGE interage com fibrilas  $\beta$ -amiloides, fosfatidilserina, C3a e produtos da oxidação avançada de proteínas (ZHOU et al., 2012; XIE et al., 2013). Alguns dos ligantes mais comuns do RAGE estão ilustrados na Figura 9.

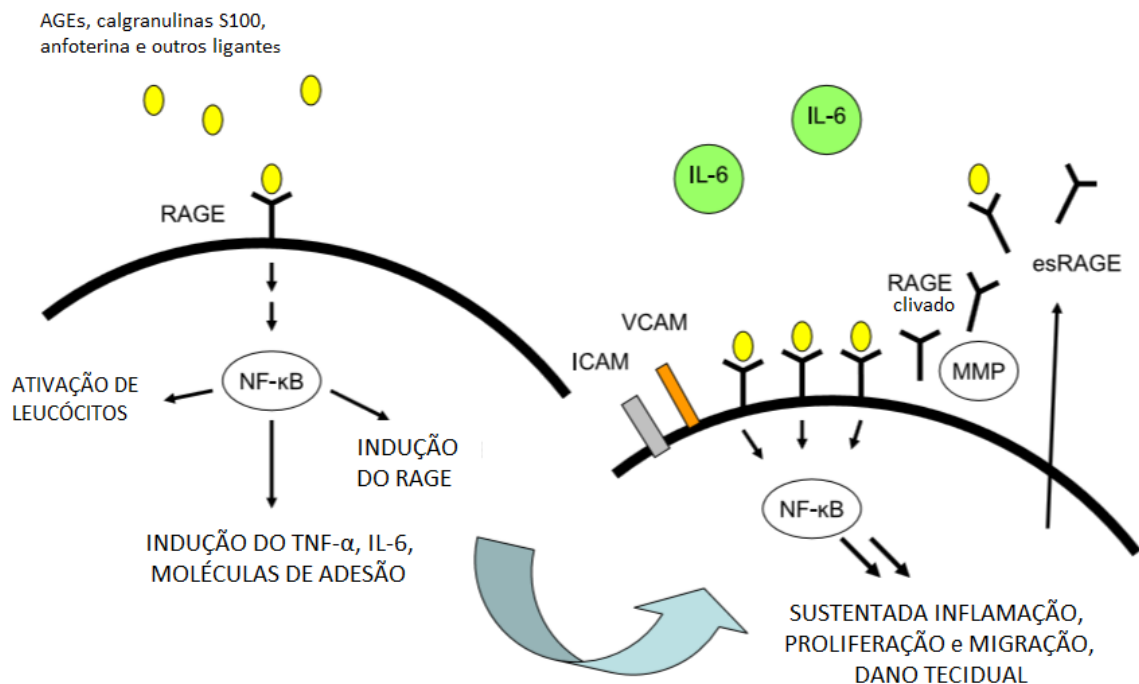


**Figura 9-** Interação entre o RAGE e alguns de seus ligantes mais comuns (Fonte: Sims et al., 2009). AGEs: produtos finais da glicação avançada; HMG: grupo de alta mobilidade-1.

A maioria dos ligantes do RAGE está implicada na inflamação e nos processos de migração celular. São possivelmente secretados por leucócitos como monócitos, macrófagos e neutrófilos, assim estas células são cruciais para a iniciação e propagação da resposta inflamatória dependente de RAGE. Ademais, sob condições fisiológicas normais, a expressão de RAGE é baixa, mas ela pode ser aumentada em resposta à inflamação (RAMASAMY; YAN; SCHMIDT, 2009; XIE et al., 2013).

A ligação de AGEs ao RAGE na superfície de monócitos, induz a produção de mediadores como a interleucina-1, fator de necrose tumoral- $\alpha$ , fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento semelhante a insulina-1, resultando em respostas

quimiotáticas e inflamatórias (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Essa ligação do AGE com o RAGE desencadeia a indução de aumento de espécies reativas de oxigênio, ativa a NADPH oxidase, aumenta a expressão de moléculas de adesão, e amplia a inflamação através de fator nuclear  $\kappa B$  e outras vias de sinalização. Os mediadores inflamatórios que são regulados positivamente por meio de AGE e de NF- $\kappa B$  incluem o fator de necrose tumoral- $\alpha$ , a interleucina-6 e a proteína C-reativa. A ativação do NF- $\kappa B$  resulta no aumento da expressão de RAGE, prolongando assim a ativação deste fator nuclear. Como a expressão do RAGE ocorre de forma induzida ela é aumentada em locais onde seus ligantes se acumulam, como se observa na Figura 10. Essa expressão do RAGE sustentada pelas células musculares lisas, células endoteliais, células mononucleares e outras células, leva à ativação crônica da inflamação e causa dano tecidual (SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).



**Figura 10-** Interação do RAGE com seus ligantes e consequências. A ativação do RAGE aumenta a produção de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e aumenta a expressão do próprio RAGE via fator nuclear- $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ). Legenda: esRAGE: RAGE solúvel; ICAM: moléculas de adesão intracelular; IL-6: Interleucina 6; MMP: metaloproteinase da matriz; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; VCAM: moléculas de adesão de células vasculares (Adaptado de SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

Neste sentido, proteínas modificadas por carboximetilisina, por exemplo, interagem com o RAGE ativando vias de transdução de sinal que alteram o estado redox intracelular, com aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e ativação do fator nuclear  $\kappa B$ , e como consequência eleva-se a expressão de moléculas de adesão, mediadores inflamatórios e do próprio RAGE (MUKHERJEE; MUKHOPADHYAY; HOIDAL, 2005; PINTO, 2011). Assim, em suma, essa ativação do RAGE por AGEs promove a resposta inflamatória,

principalmente pela ativação do fator nuclear  $\kappa B$ , da apoptose, da atividade protrombótica, da expressão de moléculas de adesão e do estresse oxidativo (THORNALLEY, 2007; PENFOLD et al., 2010; POULSEN et al., 2013; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

Além disso, a interação AGE-RAGE pode ativar a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que reside principalmente em células inflamatórias e é regulada por citocinas, esta enzima também pode ser estimulada pelo estresse oxidativo no modo dependente de  $NF\kappa B$ , assim estes dois processos resultam em concentrações tóxicas de ácido nítrico. As reações posteriores do óxido nítrico com radicais de oxigênio formam metabólitos altamente reativos como o peroxinitrito, que interage com proteínas e DNA causando nitração de proteínas, danos ao DNA e, subsequente, ativação do  $NF\kappa B$ , da caspase-3 e da apoptose (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Adicionalmente, essa interação AGE-RAGE ativa a NADPH oxidase, um complexo de enzimas que produzem superóxidos, que por sua vez aumenta o estresse oxidativo intracelular (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; THALLAS-BONKE et al., 2013). Ainda, o aumento repentino no estresse oxidativo por NADPH oxidase, em resposta a interação AGE-RAGE, também vai ativar o  $NF\kappa B$  (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010).

No entanto, apesar do notório papel do RAGE como receptor de AGEs envolvido em diversas doenças, evidências recentes também sugerem que a sinalização do RAGE pode desenvolver um papel importante no reparo e regeneração de alguns tecidos, como nervo periférico e tecidos musculares após injúria aguda, revelando as atividades pleiotrópicas deste receptor e sugerindo a necessidade de cautela no uso de medicamentos que atuem inibindo a expressão do RAGE (SORCI et al., 2013).

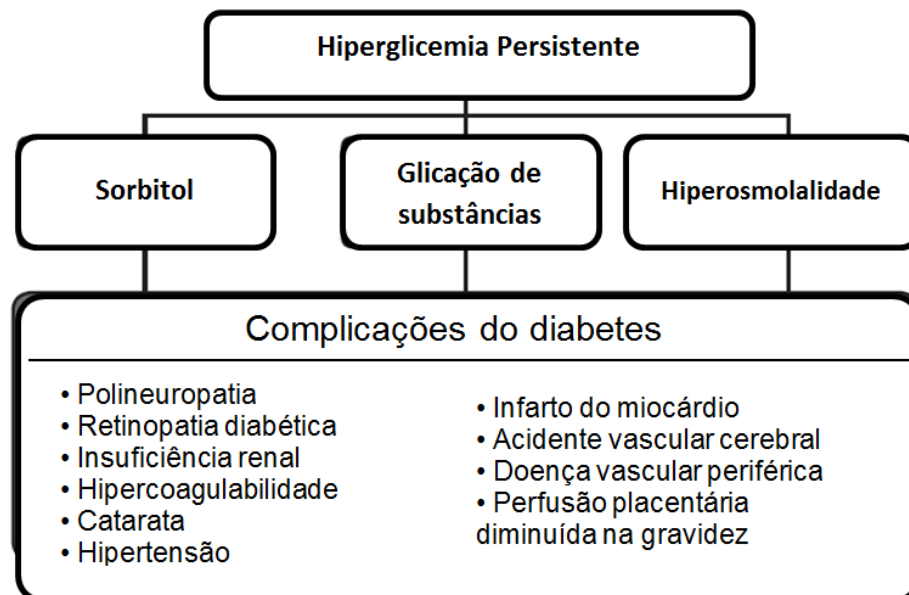
Dados clínicos recentes sobre o RAGE sugerem ainda que os níveis de RAGE solúveis bem como polimorfismos no seu gene, podem ser marcadores úteis na identificação de pacientes que são vulneráveis a complicações do diabetes e/ou são receptivos às intervenções terapêuticas designadas para prevenir e reverter o dano imposto pela hiperglicemia crônica, independente da sua etiologia (RAMASAMY; YAN; SCHMIDT, 2011).

## **7 PAPÉIS FISIOPATOLÓGICOS DOS AGES**

Considerando o fato de que os AGEs podem influenciar funções de diferentes sistemas biológicos por vários mecanismos, conforme abordado anteriormente, seu acúmulo

está relacionado ao desenvolvimento de diversas doenças severas, mas também tem sido observado em pessoas saudáveis em quantidades diretamente proporcionais a idade, o que denota ligação destes com o processo de envelhecimento (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010). Este acúmulo se apresenta ainda maior em pacientes com diabetes (NASS; SIMM, 2009), sendo os AGEs considerados importantes mediadores nas complicações desta doença (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2009; LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; POULSEN et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014).

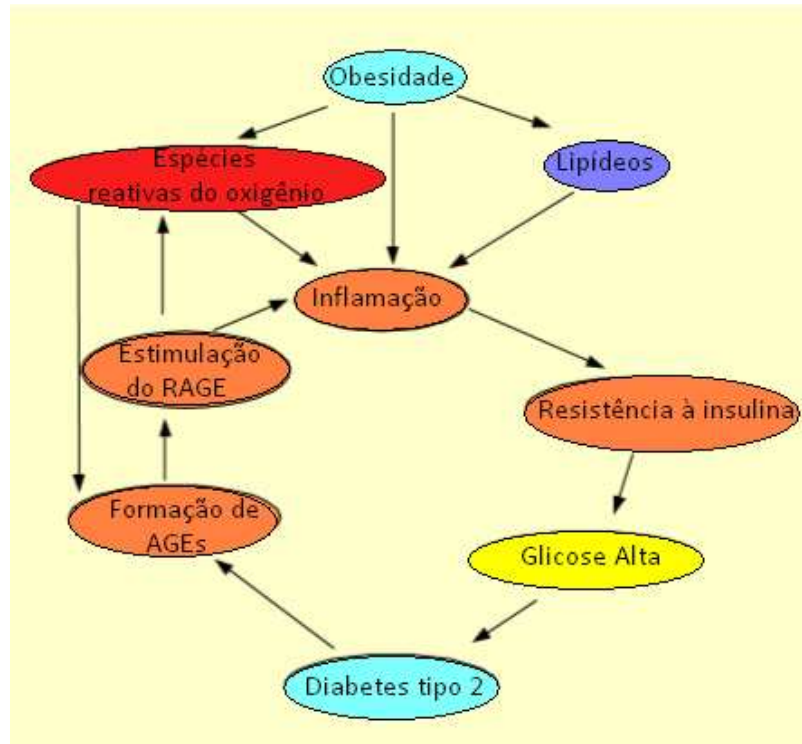
Como o acúmulo de AGEs é maior em situações onde se tem altas concentrações de glicose, uma hiperglicemia que se prolonga ao longo de vários anos promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis afetando olhos, rins, nervos, grandes e pequenos vasos e, também, a coagulação sanguínea (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010). Dessa forma, pode se observar nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014 que a glicação de proteínas é um dos três mecanismos mais importantes no desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes, juntamente com a hiperosmolalidade e o aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula. Isto porque a glicação de proteínas contribui para a geração de AGEs que desempenham um importante papel no aumento do risco das complicações crônicas do diabetes (Figura 11).



**Figura 11-** Relação entre a hiperglicemia persistente e mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes (Adaptado de SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014).

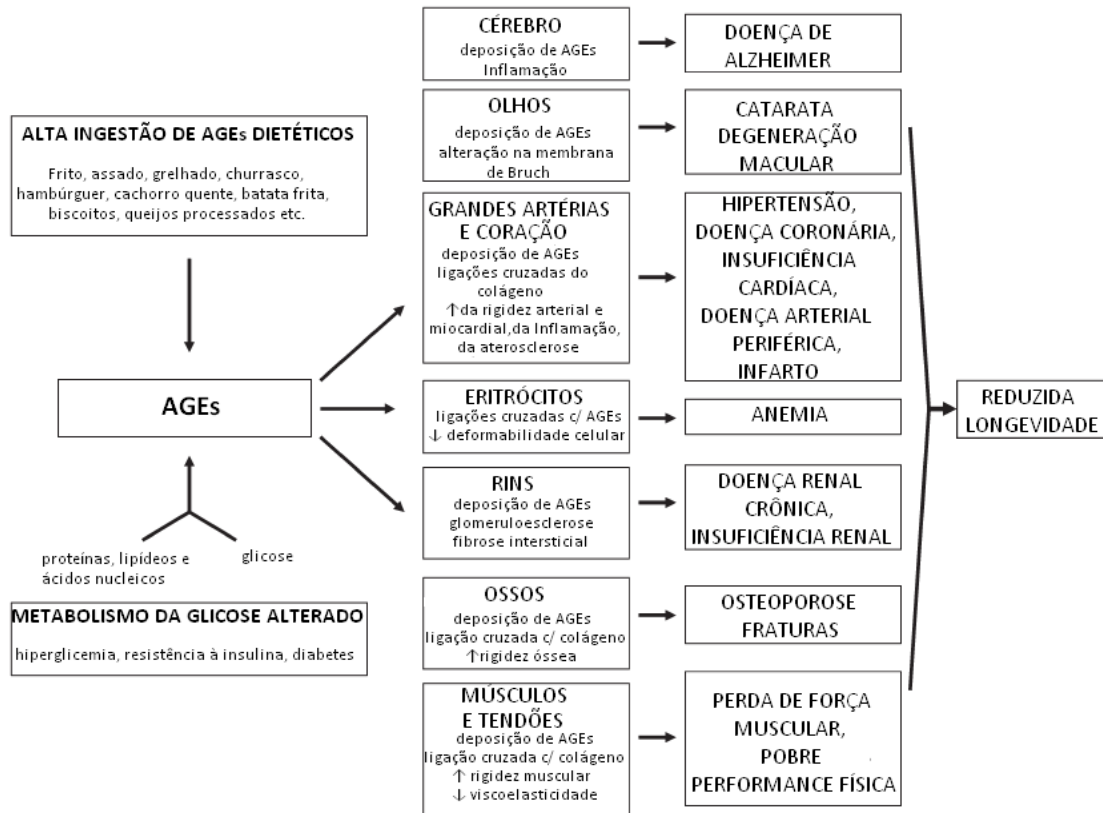
O diabetes é acompanhado por hiperglicemia e por estresse oxidativo, assim, em indivíduos portadores desta doença observa-se uma acelerada taxa de formação de AGEs. O aumento de AGEs contribui para elevação da expressão do RAGE que é estimulado e, por sua

vez, induz a inflamação através de ativação de cascatas de sinalização, como a do fator nuclear  $\kappa$ B. Esse estado inflamatório reflete na resistência à insulina mantendo alta a concentração de glicose. Os níveis elevados de glicose relacionam-se também com o diabetes tipo 2 e podem levar à formação de mais AGEs, imprimindo dessa maneira um ciclo vicioso, como pode ser observado na Figura 12 (NASS; SIMM, 2009; LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; GUIMARÃES et al., 2010).



**Figura 12-** Inter-relação entre altas concentrações de glicose, a formação dos produtos finais de glicação avançada, a inflamação, espécies reativas de oxigênio e obesidade (extraído de NASS; SIMM, 2009).

Estudos epidemiológicos e patológicos têm aumentado as evidências de que a exposição aos AGEs está relacionada ao risco de desenvolvimento de efeitos adversos do envelhecimento, o que conseqüentemente afeta a longevidade (NASS; SIMM, 2009; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010). O modelo conceitual que elenca efeitos dos AGEs, tanto advindos da dieta quanto de alterações no metabolismo da glicose, sobre diferentes órgãos e sistemas pode ser observado na Figura 13.



**Figura 13-** Modelo conceitual dos efeitos dos AGEs em múltiplos órgãos e sistemas durante o envelhecimento, considerando a ingestão de AGEs pela alimentação e alterações no metabolismo da glicose (Fonte: adaptado de SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

Conforme observa-se na Figura 13, a deposição de AGEs no cérebro é encontrada principalmente em emaranhados neurofibrilares e placas senis, estes compostos estão presentes na doença de Alzheimer e em doenças cerebrovasculares, como a neuropatia diabética, relacionando-se diretamente com a severidade do prejuízo cognitivo dos pacientes (SOUTHERN; WILLIAMS; ESIRI, 2007; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

Nos olhos, as lentes do cristalino devem ser transparentes para melhor acuidade visual, no entanto, o acúmulo de AGEs nestas lentes e as ligações cruzadas que estes compostos realizam com o colágeno contribuem para a opacidade, sendo estes compostos encontrados nas lentes de pacientes, diabéticos ou não, com catarata. Já na mácula, região da retina que se localiza no fundo do olho e contém células especializadas pela visão central e com detalhe, quando observados altos níveis de pentosidina e carboximetilisina também foi observada elevada degeneração macular. A deposição de AGEs causa ainda disfunção do pericito, que é uma célula perivascular presente na parede de vasos, sendo esta uma das alterações características do estágio inicial da retinopatia diabética (ARMULIK; ABRAMSSON; BETSHOLTZ, 2005; NASS; SIMM, 2009; NI et al., 2009; MANJUNATH, 2011; YAMAGISHI, 2011).

Já no sistema cardiovascular, a deposição de AGEs na parede das artérias e as ligações cruzadas com a matriz proteica levam a redução na elasticidade, promovendo rigidez no vaso. Em pacientes diabéticos com falência cardíaca este enrijecimento é associado com a deposição destes compostos no miocárdio, corroborando para a cardiomiopatia diabética. Tal acúmulo também está ligado a disfunção macro e microvascular (BASTA; SCHMIDT, de CATERINA, 2004; HUEBSCHMANN et al., 2006; PANENI E COSENTINO, 2014). Além disso, o consumo de refeições ricas em AGEs tem demonstrado induzir disfunção pós-prandial da função vascular, além de aumentar marcadores de disfunção endotelial, quando comparada com uma refeição com baixo conteúdo de AGEs (NEGREAN et al., 2007; URIBARRI et al., 2007b; STIRBAN et al., 2008). Estudos recentes demonstram também a presença notável de AGEs em lesões ateroscleróticas; seu acúmulo indica vulnerabilidade da placa aterosclerótica e pode ser um bom marcador da instabilidade e inflamação da placa em indivíduos sem diabetes (HANSSSEN et al., 2014; PANENI E COSENTINO; 2014).

Observa-se ainda que a presença de AGEs na superfície das hemácias reduz a deformabilidade destas células e aumenta a ligação dos eritrócitos com as paredes dos vasos sanguíneos, por meio de interações com o RAGE presente no endotélio vascular. Essa deformabilidade alterada induzida por AGEs e as interações com o receptor podem encurtar a vida destas células contribuindo para a anemia. Neste sentido vê-se que o achado de Semba et al. (2008) de que indivíduos com alto nível sérico de carboximetilisina possuem alto risco de desenvolver anemia, está alinhado com a observação de Thomas et al. (2004), que encontrou níveis elevados de AGEs em pacientes anêmicos com diabetes tipo 2 (SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

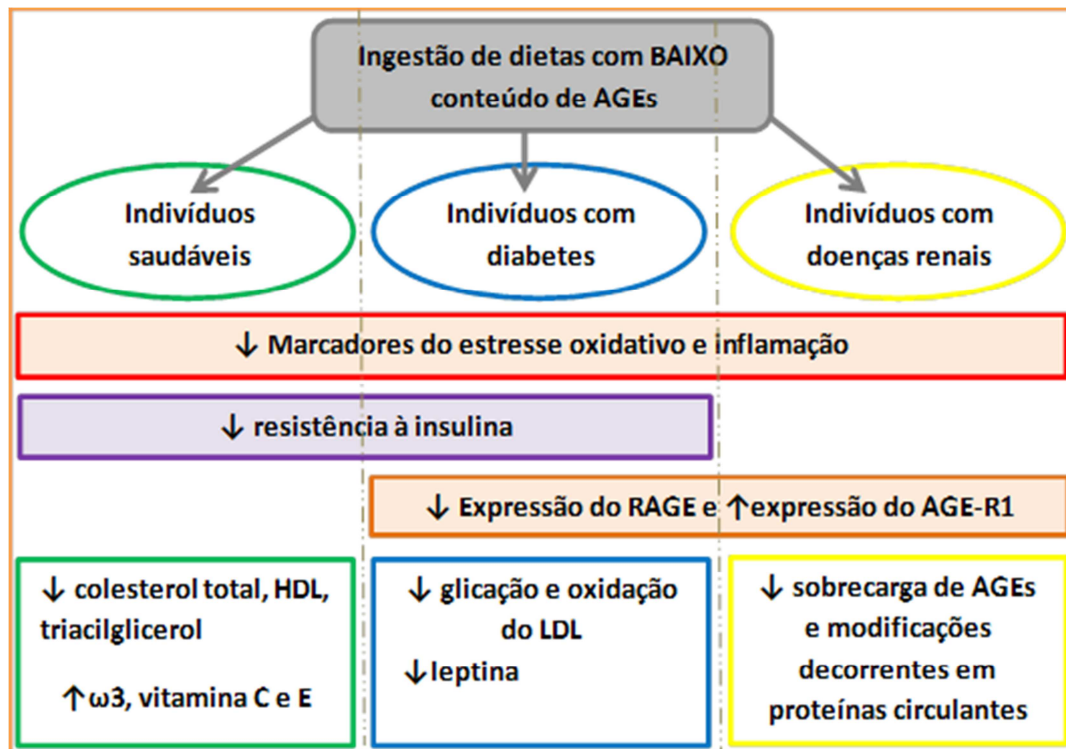
No que se refere aos órgãos que atuam no metabolismo e eliminação de AGEs, estes também estão sujeitos aos seus efeitos tóxicos. Desta forma, embora o fígado seja um local para a depuração e catabolismo de AGEs circulantes, ele pode sofrer efeitos adversos destes, pois há evidências que ligam os AGEs a cirrose e esteatose hepática não alcoólica (HYOGO; YAMAGISHI, 2008). Ademais, o acúmulo de AGEs nos rins pode acarretar em danos como a nefropatia diabética e outras complicações em pacientes com doença renal em estágio final, isto principalmente por aumentarem a síntese de fibronectina, laminina e colágeno tipo IV, promovendo assim esclerose glomerular, fibrose intersticial e hipertrofia (LUEVANO-CONTRERAS; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010; YAMAGISHI, 2011).

Já quando se observa o sistema musculoesquelético tem se constatado que o acúmulo destes produtos finais da glicação avançada afeta ossos, músculos e tendões, principalmente



pelas ligações cruzadas que realiza com o colágeno, uma proteína de meia-vida longa, levando ao enrijecimento das cartilagens e músculos, perturbações na modelação e deterioração da qualidade tecidual óssea, e contribuindo para a osteoporose, redução da força muscular e da elasticidade (HAUS et al., 2007; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

Assim, considerando essa amplitude dos efeitos de produtos finais de glicação avançada em múltiplos órgãos e sistemas do organismo, e a contribuição que os AGEs advindos da dieta exercem no aumento desse *pool* total, elaborou-se o esquema da Figura 14 com base em estudos que avaliaram a influência de dietas ricas e restritas em AGEs no organismo humano (VLASSARA et al., 2002; URIBARRI et al., 2003b; CAI et al., 2004; PEPPA et al., 2004; VLASSARA, 2009; BIRLOUEZ-ARAGON et al., 2010; HARCOURT et al., 2011; URIBARRI et al., 2011).



**Figura 14-** Influência de uma dieta restrita em AGEs nos biomarcadores de indivíduos saudáveis, indivíduos com diabetes e indivíduos com doenças renais (Elaborado pela autora a partir de VLASSARA et al., 2002; URIBARRI et al., 2003b; CAI et al., 2004; PEPPA et al., 2004; VLASSARA, 2009; BIRLOUEZ-ARAGON et al., 2010; HARCOURT et al., 2011; URIBARRI et al., 2011).

Ao se considerar os efeitos das dietas restritas em AGEs expressos nos diversos biomarcadores analisados nos grupos de indivíduos saudáveis, com diabetes ou com doenças renais, conforme esquematizado na Figura 14, observou-se que todos os grupos foram beneficiados com uma dieta restrita em AGEs. Contudo, os resultados relatados nos estudos apresentaram-se mais expressivos nos indivíduos diabéticos e com doenças renais. Embora estes estudos difiram na metodologia empregada: alguns forneceram refeições já preparadas

(VLASSARA et al., 2002; CAI et al., 2004; BIRLOUEZ-ARAGON et al., 2010), outros forneceram instruções sobre os métodos adequados de cocção (URIBARRI et al., 2003b; PEPPA et al., 2004; VLASSARA, 2009; URIBARRI et al., 2011), e outro forneceu gêneros alimentícios juntamente com um plano de refeições específicas (HARCOURT et al., 2011), nota-se que os resultados dos estudos foram coerentes, ou seja, controlando-se a oferta dietética de AGEs reduz-se os níveis dos biomarcadores de lesão tecidual, indicando desta maneira que os achados são condizentes entre si e não discrepantes (POULSEN et al., 2013).

Desta maneira, partindo do pressuposto que a ingestão de AGEs pela dieta relaciona-se com a concentração sérica destes compostos e também com marcadores plasmáticos de inflamação e de estresse oxidativo, que são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças, uma dieta restrita em AGEs pode trazer benefícios principalmente para indivíduos diabéticos, com doença renal, cardiovascular e outras (URIBARRI et al., 2003a; CHAO et al., 2010; POULSEN et al., 2013).

Tendo em vista os três grupos de indivíduos relacionados na Figura 14, a concentração sérica de AGEs em indivíduos saudáveis tem sido positivamente associada com envelhecimento, resistência à insulina, estresse oxidativo e mortalidade por doenças cardiovasculares (KILHOVD et al., 2005; URIBARRI et al., 2007a; VLASSARA, 2009; TAN et al., 2011; TAHARA et al., 2012). Já para pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 a elevada concentração de AGEs associa-se às complicações macro e microvasculares, ao aumento nos marcadores de inflamação e disfunção endotelial (BERG et al., 1998; CHIARELLI et al., 1999; KILHOVD et al., 1999; MIURA et al., 2003; WAUTIER et al., 2003; TAN et al., 2004; HWANG; SHIN; YANG, 2005; NAKAMURA et al., 2008). A mesma associação direta também é observada para indivíduos com doenças renais, onde o acúmulo de AGEs é elevado em razão da depuração renal reduzida (KOSCHINSKY et al., 1997; SEBEKOVA et al., 2001; WAGNER et al., 2001; SCHWEDLER et al., 2002; HENLE E MYATA, 2003; URIBARRI et al., 2003a; NAKAMURA et al., 2009; KRATOCHVILOVÁ, 2011).

A partir da compilação de resultados apresentados no esquema da Figura 14 e das análises dos demais estudos que tem sido desenvolvidos é possível estabelecer um vínculo entre os AGEs advindos da dieta e a etiopatogênese de várias doenças, pois as observações relatadas até o momento sugerem que a restrição de AGEs derivados de alimentos ou a inibição de sua absorção podem ser um novo alvo para estratégias terapêuticas nas complicações do diabetes bem como de outras doenças (YAMAGISHI, 2011; POULSEN et al., 2013).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do que foi exposto pode-se observar a grande importância dos AGEs como compostos potencialmente patogênicos, que estão ligados a indução e progressão de diversas doenças crônicas não transmissíveis, bem como ao processo de envelhecimento. Apesar de serem necessários novos estudos para o reconhecimento adequado da correlação entre a ingestão de AGEs e a morbimortalidade de doenças, não se pode desprezar os indícios já existentes na comunidade científica sobre esta, mesmo porque a contribuição dos AGEs endógenos para estes processos já está bem estabelecida. Desta forma, sabendo-se que os AGEs exógenos são absorvidos e colaboram para o aumento do conjunto destes compostos no organismo infere-se que os AGEs dietéticos também contribuem para a fisiopatologia de diversas doenças como diabetes, doenças renais, doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares entre outras ou para os agravos a elas relacionados.

Assim, tendo em vista os diversos estudos que vem sendo desenvolvidos com foco nos AGEs advindos da dieta, amplia-se a importância de estabelecer um método padrão para análise e quantificação destes, visando permitir comparações diretas entre os resultados expressos por diferentes estudos. Além disso, o banco de dados existente sobre o conteúdo de AGEs nos alimentos é baseado na presença de apenas um composto, a carboximetilisina, e possui muitos alimentos específicos da região no qual o levantamento foi realizado, devendo então ser ampliado para considerar-se a variação entre alimentos mais consumidos nas diferentes partes do mundo e, assim, torná-lo amplamente aplicável. Tais definições somadas a estudos clínicos poderão embasar o estabelecimento de níveis seguros de consumo de AGEs, possibilitando a inferência sobre recomendações diárias adequadas, bem como a inclusão de direcionamentos específicos para sua redução, visando benefícios para diferentes grupos de indivíduos.

Ainda com base nos estudos analisados nesta revisão, nota-se que o arcabouço teórico disponível na atualidade já é expressivo, principalmente no que tange a estudos científicos internacionais, contudo, no Brasil observa-se que esse tema ainda é pouco discutido. Assim espera-se que esta revisão possa contribuir para despertar maior interesse sobre o tema e também para incentivar o desenvolvimento de estudos que auxiliem na elucidação de pontos ainda não completamente esclarecidos.

## 9 REFERÊNCIAS

AHMED, N. Advanced glycation endproducts - role in pathology of diabetic complications. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 67, n. 1, p. 3-21, 2005.

ALDINI, G. et al. Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products. **Free Radical Research**, v. 47, n. S1, p. 93-137, 2013.

ARMULIK, A.; ABRAMSSON, A.; BETSHOLTZ, C. Endothelial/pericyte interactions. **Circulation Research**, v. 97, n. 6, p. 512-523, 2005.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 6, Ago. 2008.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 22, n. 1, Fev. 2009.

BASTA, G.; SCHMIDT, A. M.; DE CATERINA, R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. **Cardiovascular Research**, v. 63, n. 4, p. 582-592, 2004.

BERG, T. J. et al. The advanced glycation end product Nepsilon-(carboxymethyl)lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 21, n. 11, p. 1997-2002, 1998.

BIRLOUEZ-ARAGON, I. et al. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 5, p. 1220-1226, 2010.

BODIGA, V. L.; EDA, S. R.; BODIGA, S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. **Heart Failure Reviews**, v. 19, n. 1, p. 49-63, 2014.

BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615-1625, 2005.

BUCCIARELLI, L. G. et al. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 59, n. 7, p. 1117-1128, 2002.

CAI, W. et al. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients. **Circulation**, v. 110, n. 3, p. 285-291, 2004.

CHAO, P. C. et al. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 $\alpha$  and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. **European Journal of Nutrition**, v. 49, n. 7, p. 429-434, 2010.

CHIARELLI, F. et al. Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes: relation to glycemic control and early microvascular complications. **The Journal of Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. 486-491, 1999.

DELGADO-ANDRADE, C.A. et al. Increased intake of Maillard reaction products reduces phosphorous digestibility in male adolescents. **Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 86-91, 2011.

FÖRSTER, A.; HENLE, T. Glycation in food and metabolic transit of dietary AGEs (advanced glycation end-products): studies on the urinary excretion of pyrroline. **Biochemical Society Transactions**, v. 31, n. 6, p. 1383-1385, 2003.

FÖRSTER, A.; KÜHNE, Y.; HENLE, T. Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 474-481, 2005.

FROLOV, A. et al. Arginine-Derived Advanced Glycation End Products Generated in Peptide-Glucose Mixtures During Boiling. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2014.

FRYE, E. B. et al. Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins Advanced glycation end product-dependent increase in imidazolium cross-links in human lens proteins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 30, p. 18714-18719, 1998.

GARCÍA, M.M. et al. Intake of Maillard reaction products reduces iron bioavailability in male adolescents. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 53, n. 12, p. 1551-1560, 2009.

GERRARD J.A. New aspects of an AGEing chemistry—recent developments concerning the Maillard reaction. **Australian Journal of Chemistry**, v. 55, n. 5, p. 299-310, 2002.

GOH, S. Y.; COOPER, M. E. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1143-1152, 2008.

GOLDBERG, T. et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 8, p. 1287-1291, 2004.

GONZAGA, R. M. **Efeito do Resveratrol sobre a produção de ROS, Óxido Nítrico e VEGF por leucócitos de pacientes diabéticos tipo 2**. Belo Horizonte: Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, 2013.

GRUNWALD, S. et al. Transepithelial flux of early and advanced glycation compounds across Caco-2 cell monolayers and their interaction with intestinal amino acid and peptide transport systems. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 06, p. 1221-1228, 2006.

GUIMARÃES, E. L.M. et al. Advanced glycation end products induce production of reactive oxygen species via the activation of NADPH oxidase in murine hepatic stellate cells. **Journal of Hepatology**, v. 52, n. 3, p. 389-397, 2010.

HANSEN, N. M. et al. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype. **European Heart Journal**, v. 35, p. 1137–1146, 2014.

HARCOURT, B. E. et al. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. **Kidney International**, v. 80, n. 2, p. 190-198, 2011.

HAUS, J. M. et al. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 6, p. 2068-2076, 2007.

HENLE, T.; MIYATA, T. Advanced glycation end products in uremia. **Advances in Renal Replacement Therapy**, v. 10, n. 4, p. 321-331, 2003.

HUEBSCHMANN A. G. et al. Diabetes and advanced glycoxidation end products. **Diabetes Care**, v. 29, n. 6, p. 1420-1432, 2006.

HWANG, J. S.; SHIN, C. H.; YANG, S. W. Clinical implications of Nε-(carboxymethyl) lysine, advanced glycation end product, in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 7, n. 3, p. 263-267, 2005.

HYOGO, H.; YAMAGISHI, S. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, n. 10, p. 969-972, 2008.

JOGLEKAR M.M.; PANASKAR S.M.; ARVINDEKAR A.U. Inhibition of advanced glycation end product formation by cymene—A common food constituent. **Journal of Functional Foods**, v. 6, p. 107-115, 2014.

KELLOW, N. J.; SAVIGE, G. S. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 3, p. 239-248, 2013.

KILHOVD, B. K. et al. High Serum Levels of Advanced Glycation End Products Predict Increased Coronary Heart Disease Mortality in Nondiabetic Women but not in Nondiabetic Men A Population-Based 18-Year Follow-Up Study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 4, p. 815-820, 2005.

KILHOVD, B. K. et al. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. **Diabetes care**, v. 22, n. 9, p. 1543-1548, 1999.

KOSCHINSKY, T. et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 12, p. 6474-6479, 1997.

KRATOCHVILOVÁ, M. Associations of serum levels of advanced glycation end products with nutrition markers and anemia in patients with chronic kidney disease. **Renal Failure**, v. 33, n. 2, p. 131-137, 2011.

LAPOLLA, A.; TRALDI, P.; FEDELE, D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 2, p. 103-115, 2005.

LEMOS, A. L. A. **Efetividade dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética**. Tese (Mestrado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2007.

LIN, L. RAGE on the Toll Road. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 3, n. 5, p. 351-358, 2006.

LUEVANO-CONTRERAS, C. et al. Dietary advanced glycation end products restriction diminishes inflammation markers and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 52, n. 1, p. 22, 2013.

LUEVANO-CONTRERAS, C.; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, K. Dietary advanced glycation end products and aging. **Nutrients**, v. 2, n. 12, p. 1247-1265, 2010.

LUNCEFORD N.; GUGLIUCCI A. Ilex paraguariensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. **Fitoterapia**, v. 76, n. 5, p. 419-427, 2005.

MANJUNATH, V. et al. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. **American Journal of Ophthalmology**, v. 152, n. 4, p. 663-668, 2011.

MAZA, M. P. et al. Fluorescent advanced glycation end-products (AGEs) detected by spectro-photofluorimetry, as a screening tool to detect diabetic microvascular complications. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 2, n. 2, p. 221-226, 2012.

MCFARLANE, S. et al. Characterization of the advanced glycation endproduct receptor complex in the retinal pigment epithelium. **British Journal of Ophthalmology**, v. 89, n. 1, p. 107-112, 2005.

MEERWALDT, R. et al. Accumulation of Advanced Glycation End Products and Chronic Complications in ESRD Treated by Dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 53, n. 1, p. 138-150, 2009.

MIURA, J. et al. Serum levels of non-carboxymethyllysine advanced glycation endproducts are correlated to severity of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 17, n. 1, p. 16-21, 2003.

MIYATA, T. et al. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity (“carbonyl stress”). **Kidney International**, v. 59, p. 25-31, 2001.

MUKHERJEE, T. K.; MUKHOPADHYAY, S.; HOIDAL, J. R. The role of reactive oxygen species in TNF $\alpha$ -dependent expression of the receptor for advanced glycation end products in



human umbilical vein endothelial cells. **Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research**, v. 1744, n. 2, p. 213-223, 2005.

NAKAMURA, K. et al. Circulating advanced glycation end products (AGEs) and soluble form of receptor for AGEs (sRAGE) are independent determinants of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in patients with type 2 diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 24, n. 2, p. 109-114, 2008.

NAKAMURA, T. et al. Positive association of serum levels of advanced glycation end products and high mobility group box-1 with asymmetric dimethylarginine in nondiabetic chronic kidney disease patients. **Metabolism**, v. 58, n. 11, p. 1624-1628, 2009.

NASS, N.; SIMM, A. Advanced glycation end products (AGEs) in diabetes. **Abhandlungen Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig**, v. 65, n. 3, p. 63-75, 2009.

NEDIĆ, O. et al. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. **Free Radical Research**, v. 47, n. 1, p. 28-38, 2013.

NEGREAN, M. et al. Effects of low-and high-advanced glycation endproduct meals on macro-and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 5, p. 1236-1243, 2007.

NEGRE-SALVAYRE, A. et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 1, p. 6-20, 2008.

NI, J. et al. Plasma protein pentosidine and carboxymethyllysine, biomarkers for age-related macular degeneration. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 8, n. 8, p. 1921-1933, 2009.

NUNES, C. S.; BAPTISTA, A. O. Implicações da reação de Maillard nos alimentos e nos sistemas biológicos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 96, n. 538, p. 53-59, 2001.

OTT, C. et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox Biology**, v. 2, p. 411-429, 2014.

PANASKAR, S. N. et al. Aegle marmelos Correa leaf extract prevents secondary complications in streptozotocin-induced diabetic rats and demonstration of limonene as a

potent antiglycating agent. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 6, p. 884-894, 2013.

PANENI, F.; COSENTINO, F.. Advanced glycation endproducts and plaque instability: a link beyond diabetes. **European Heart Journal**, v. 35, p. 1095–1097, 2014.

PENFOLD, S. A. et al. Circulating high-molecular-weight RAGE ligands activate pathways implicated in the development of diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 78, n. 3, p. 287-295, 2010.

PEPPA, M. et al. Glycooxidation and inflammation in renal failure patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 43, n. 4, p. 690-695, 2004.

PINTO, R. S. **Inibição do estresse oxidativo em macrófagos previne a redução no conteúdo do receptor ABCA-1 induzida por albumina modificada por glicação avançada**. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011.

POULSEN, W.M.; et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, Jul. 2013.

RAMASAMY, R., YAN, S.F., SCHMIDT, A.M. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1243, n. 1, p. 88-102, 2011.

RAMASAMY, R., YAN, S.F., SCHMIDT, A. M. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response—the evidence mounts. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 86, n. 3, p. 505-512, 2009.

REIS, J. S. et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 7, Out. 2008.

SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. G. A.; HINSBERGH V. W. M. Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 20, p. 369-382, 2004.

SCHMIDT, B. **Efeitos do glicoxal e metilglicoxal sobre o metabolismo energético em córtex cerebral de ratos Wister**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

SCHWEDLER, S. B. et al. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 62, n. 1, p. 301-310, 2002.

SEBEKOVA, K. et al. Enhanced plasma levels of advanced glycation end products (AGE) and pro-inflammatory cytokines in children/adolescents with chronic renal insufficiency and after renal replacement therapy by dialysis and transplantation--are they inter-related?. **Clinical Nephrology**, v. 56, n. 6, p. 21-26, 2001.

SEBEKOVÁ, K. Effects of a Diet Rich in Advanced Glycation End Products in the Rat Remnant Kidney Model. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 3, S.1, p. 48-51, 2003.

SEIQUER, I. et al. Diets rich in Maillard reaction products affect protein digestibility in adolescent males aged 11–14 y. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 5, p. 1082-1088, 2006.

SEMBA, R. D. et al. Association of serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, with anemia in adults: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 11, p. 2145, 2008.

SEMBA, R. D.; NICKLETT, E. J.; FERRUCCI, L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype?. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 9, p. 963-975, 2010.

SHIBAO, J.; BASTOS, D. H. M. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 6, p. 895-904, 2011.

SIMS G. P. et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. **Annual Review of Immunology**, v. 28, p. 367-388, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013–2014. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.

SOMOZA, V. et al. Dose-dependent utilisation of casein-linked lysinoalanine, N (epsilon)-fructoselysine and N (epsilon)-carboxymethyllysine in rats. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 50, n. 9, p. 833-841, 2006.

SORCI, G. et al. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1833, n. 1, p. 101-109, 2013.

SOUTHERN, L.; WILLIAMS, J.; ESIRI, M. M. Immunohistochemical study of N-epsilon-carboxymethyl lysine (CML) in human brain: relation to vascular dementia. **BMC Neurology**, v. 7, n. 1, p. 35, 2007.

STIRBAN, A. et al. Dietary advanced glycation endproducts and oxidative stress: in vivo effects on endothelial function and adipokines. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1126, n. 1, p. 276-279, 2008.

STIRBAN, A.; GAWLOWSKI, T.; RODEN, M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. **Molecular Metabolism**, v. 3, n. 2, p. 94-108, 2014.

TAHARA, N. et al. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 30, n. 1, p. 42-48, 2012.

TAN, K. C. et al. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 1, p. 223-228, 2004.

TAN, K.C.; SHIU, S.W., et al. Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 27, n. 5, p. 488-492, 2011.

TANG, W. H.; MARTIN, K. A.; HWA, J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, 2012.

THALLAS-BONKE, V. et al. Targeting the AGE-RAGE axis improves renal function in the context of a healthy diet low in advanced glycation end-product content. **Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 47-56, 2013.

THOMAS, M. C. et al. Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. **Kidney International**, v. 66, n. 3, p. 1167-1172, 2004.

THORNALLEY, P. J. Dietary AGEs and ALEs and risk to human health by their interaction with the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)—an introduction. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 51, n. 9, p. 1107-1110, 2007.

TURK, N. et al. Urinary excretion of advanced glycation endproducts in patients with type 2 diabetes and various stages of proteinuria. **Diabetes & Metabolism**, v. 30, n. 2, p. 187-192, 2004.

URIBARRI, J. et al. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 3, p. 532-538, 2003a.

\_\_\_\_\_. et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 3, p. 728-731, 2003b.

\_\_\_\_\_. et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62, n. 4, p. 427-433, 2007a.

\_\_\_\_\_. et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. **Diabetes Care**, v. 30, n. 10, p. 2579-2582, 2007b.

\_\_\_\_\_. et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 6, p. 911-916, 2010.

\_\_\_\_\_. et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes potential role of AGER1 and SIRT1. **Diabetes Care**, v. 34, n. 7, p. 1610-1616, 2011.

URIBARRI, J.; TUTTLE, K. R. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, n. 6, p. 1293-1299, 2006.

VASAN, S.; FOILES, P.; FOUNDS, H. Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product–protein crosslinks. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 419, n. 1, p. 89-96, 2003.

VENSKE, D. K. R. **Efeitos do consumo de uma dieta hiperpalatável e uma dieta hiperpalatável aquecida sobre parâmetros indicadores de resistência periférica à insulina, estresse oxidativo, defesa antiglicação e dano ao DNA em ratos Wistar.** Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

VISTOLI, G. et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. **Free Radical Research**, v. 47, p. 3-27, 2013.

VLASSARA, H.; URIBARRI, J. Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both?. **Current diabetes reports**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2014.

VLASSARA, H. et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 24, p. 15596-15601, 2002.

VLASSARA, H. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4483-4491, 2009.

WAGNER, Z. et al. N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine levels in patients with type 2 diabetes: Role of renal function. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, n. 4, p. 785-791, 2001.

WAUTIER, M. P. et al. N (carboxymethyl) lysine as a biomarker for microvascular complications in type 2 diabetic patients. **Diabetes & Metabolism**, v. 29, n. 1, p. 44-52, 2003.

WENZEL, E. et al. Effect of heat-treated proteins on selected parameters of the biotransformation system in the rat. **Annals of nutrition and metabolism**, v. 46, n. 1, p. 9-16, 2002.

WHITE, D. L. **Non-transferrin-bound iron and protein glycation in type 2 diabetes**. Tese (Doctor of Philosophy Health Studies) – School of Health Professions. Plymouth, United Kingdom: Plymouth University, 2012.

XIE, J. et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). **Cellular Signalling**, v. 25, n. 11, p. 2185-2197, 2013.

YAMAGISHI, S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. **Experimental Gerontology**, v. 46, n. 4, p. 217-224, 2011.

YAMAGISHI, S.; UEDA, S.; OKUDA, S.. Food-derived advanced glycation end products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders. **Current Pharmaceutical Design**, v. 13, n. 27, p. 2832-2836, 2007.

YAN, S.F., RAMASAMY, R., SCHMIDT, A.M. The RAGE axis a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. **Circulation research**, v. 106, n. 5, p. 842-853, 2010.

ZHOU, Y. et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage. **Human Immunology**, v. 73, n. 11, p. 1171-1174, 2012.

ZIEMAN, S. J.; KASS, D. A. Advanced Glycation End Product Cross-Linking: Pathophysiologic Role and Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. **Congestive Heart Failure**, v. 10, n. 3, p. 144-151, 2004.